



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR HASTANESİ**

KULAK BURUN BOğAZ KLİNİğİ

**BAŞ BOYUN KANSERLERİNİN BİYOLOJİK AGRESİVİTESİ VE
KLİNİK SEYRİNİN MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE TAYİNİ
İLE DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Serkan Arslan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR HASTANESİ**

KULAK BURUN BOğAZ KLİNİğİ

**BAŞ BOYUN KANSERLERİNİN BİYOLOJİK AGRESİVİTESİ VE
KLİNİK SEYRİNİN MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE TAYİNİ
İLE DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Serkan Arslan

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elif Ersoy alhoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki ve akademik gelişimime büyük katkı sağlayan, bilgi ve tecrübesiyle bana her zaman yol gösteren; hekimlikte olduğu kadar insanlıkta da örnek aldığım değerli tez danışmanım Doç. Dr. Elif Ersoy Çallıoğlu'na,

Eğitimim boyunca cerrahi becerilerimin gelişiminde, klinik pratiğimin şekillenmesinde ve bilimsel yaklaşımımın oluşmasında önemli katkıları bulunan, bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan hiçbir zaman çekinmeyen değerli hocalarıma, cerrahi pratiğimin gelişiminde katkıları olan değerli uzman abi ve ablalarımaya ayrıca klinik idari sorumlumuz Doç. Dr. Yüce İslamoğlu ve klinik eğitim sorumlusu Prof. Dr. Hacı Hüseyin Dere'ye,

Zorlu ve yoğun geçen uzmanlık yolculuğunu daha anlamlı, daha dayanılır ve çoğu zaman daha keyifli hale getiren tüm asistan arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan, sevgileri ve destekleriyle bana her zaman güç veren annem Gülbeyaz Arslan, babam Nihat Arslan ile kardeşlerim Serdar, Serap ve Sema Nur Arslan'a,

Hayatın tüm zorluklarını birlikte aşabileceğimize olan inancımı güçlendiren, desteğini ve sevgisini benden hiçbir zaman esirgemeyen, yaşam yolunda en büyük güç kaynağım olan sevgili eşim Zeynep Ergin Arslan'a

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Serkan Arslan

Ankara/2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BAŞ BOYUN KANSERLERİ.....	3
2.2. ORAL KAVİTE	4
2.2.1. Oral Kavite Alt Bölgeler	6
2.2.2. Oral Kavite Kanserleri	8
2.2.3. Klinik Belirtiler	9
2.2.4. Histopatolojik Özellikler	11
2.2.5. Moleküler Özellikler	12
2.2.6. Tümör Yayılım Paterni	13
2.2.7. Prognostik Faktörler.....	15
2.2.8. Tedavi Yaklaşımı	17
2.2.9. Oral Kavite Kanserlerinde Evreleme	19
2.3. LARİNKS	22
2.3.1. Larinks Kanserleri.....	24
2.3.2. Larinks Kanseri Epidemiyoloji	26
2.3.3. Etiyoloji.....	27
2.3.4. Larinks Kanseri Histopatolojik Özellikler	28
2.3.5. Larinks Kanseri Moleküler Özellikler	32
2.3.6. Klinik Bulgular	34
2.3.7. Yayılım Paternleri.....	35
2.3.8. Larinks Kanseri Tedavi Yaklaşımı	37
2.3.9. Prognoz	39
2.3.10. Larinks Kanserinde Evreleme	41

2.4. FARİNGS.....	42
2.4.1. Nazofarinks	44
2.4.2. Nazofarinks Kanseri	44
2.4.3. Nazofarinks Kanseri Evreleme	47
2.4.4. Orofarinks	48
2.4.5. Orofarinks Kanseri.....	48
2.4.6. Orofarinks Kanseri Evrelemesi.....	50
2.4.7. Hipofarinks	54
2.4.8. Hipofarinks Kanseri.....	54
2.4.9. Hipofarinks Kanseri Evreleme.....	56
2.5. PARANAZAL BÖLGE	57
2.5.1. Paranasal Tümörler	59
2.6. TÜKÜRÜK BEZLERİ.....	60
2.6.1. Tükürük Bezi Kanseri.....	62
2.7. TİROİD BEZİ	65
2.7.1. Tiroid Kanseri.....	67
2.7.2. Tiroid Kanseri Moleküler Profil.....	70
2.8. BAŞ-BOYUN CİLDİ.....	73
2.8.1. Baş Boyun Cildi Kanseri	75
2.9. MİKROSATELLİT İNSTABİLİTESİ (MSİ)	78
2.9.1. Mikrosatellit İnstabilitesi ve Kanser	82
3. GEREÇ VE YÖNTEM	85
3.1. HASTALAR VE DOKU SPESMENLERİ.....	85
3.2. MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE TARAMASI	86
3.3. VERİLERİN ANALİZİ	88
4. BULGULAR.....	89
5. TARTIŞMA	102
6. SONUÇ	110
7. KAYNAKÇA.....	111
8. ÖZGEÇMİŞ	125
9. EKLER.....	126
EK-1: ETİK KURUL ONAYI	126

KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Comitte On Cancer (Amerikan Ortak Kanser Komitesi)
ATK	: Anaplastik tiroid karsinomu
BBK	: Baş-boyun kanserleri
DOI	: İnvazyon derinliği (depth of invasion)
EMA	: Epitelyal membran antijen
ENE	: Ekstranodal (ekstrakapsüler) yayılım
FFPE	: Formalinle fikse parafin blok (formalin-fixed paraffin-embedded)
FTK	: Folliküler tiroid karsinomu
HNC	: Head and neck cancer (baş-boyun kanseri)
HNSCC	: Head and neck squamous cell carcinoma (baş-boyun skuamöz hücreli karsinom)
IMRT	: Yoğunluk ayarlı radyoterapi (intensity-modulated radiotherapy)
KT	: Kemoterapi
LVI	: Lenfovasküler invazyon
MMR	: DNA mismatch repair (uyumsuzluk onarım sistemi)
MPT	: Multipl primer tümör
MSI	: Microsatellite instability (mikrosatellit instabilitesi)
MSI-H	: Mikrosatellit instabil-High
MSI-L	: Mikrosatellit instabil-Low
MSS	: Mikrosatellit stabil
MTK	: Medüller tiroid karsinomu
NGS	: Next-generation sequencing (yeni nesil dizileme)
PNI	: Perinöral invazyon
PTK	: Papiller tiroid karsinomu
RAI	: Radyoaktif iyot tedavisi
RT	: Radyoterapi
SCC	: Skuamöz hücreli karsinom
TMB	: Tümör mutasyon yükü
TNM	: Tümör-Nod-Metastaz evreleme sistemi
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Oral kavite kanserleri klinik T evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	20
Tablo 2. Oral kavite kanserleri klinik lenf nodu evrelemesi AJCC 9. Baskı TNM evrelemesi	20
Tablo 3. Oral kavite kanserleri patolojik lenf nodu evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	21
Tablo 4. Oral kavite kanserleri uzak metastaz evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	21
Tablo 5. Oral kavite kanserlerinde AJCC 9.baskı TNM evrelemesi.....	21
Tablo 6. Oral kavite kanserinde evrelerin klinik anlamı	22
Tablo 7. Supraglottik larinks kanserinde patolojik ve klinik T evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	41
Tablo 8. Glottik larinks kanserinde patolojik ve klinik T evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	41
Tablo 9. Subglottik larinks kanserinde patolojik ve klinik T Evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	41
Tablo 10. Larinks kanserinde klinik lenf nodu evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	42
Tablo 11. Larinks kanserinde uzak metastaz evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	42
Tablo 12. Larinks kanserlerinde AJCC 9.baskı TNM evrelemesi	42
Tablo 13. Nazofarinks kanseri T evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	47
Tablo 14. Nazofarinks kanseri N evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi.....	47
Tablo 15. Nazofarinks kanseri M evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	47
Tablo 16. Nazofarinks kanseri evreleri AJCC 9. baskı TNM evrelemesi.....	48
Tablo 17. Hpv (+) Orofarinks kanseri T evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	50
Tablo 18. Hpv (+) Orofarinks kanseri klinik N evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	51
Tablo 19. Hpv (+) Orofarinks kanseri patolojik N evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	51

Tablo 20. Hpv (+) Oropharinks kanseri M evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	52
Tablo 21. Hpv (+) Oropharinks kanseri klinik evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	52
Tablo 22. Hpv (+) Oropharinks kanseri patolojik evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	53
Tablo 23. Hpv (-) Oropharinks kanseri T evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	53
Tablo 24. Hpv (-) Oropharinks kanseri N evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	53
Tablo 25. Hpv (-) Oropharinks kanseri M evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	53
Tablo 26. Hpv (-) Oropharinks kanseri evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	53
Tablo 27. Hipofarinks kanseri T evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi.....	56
Tablo 28. Hipofarinks kanseri N evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	56
Tablo 29. Hipofarinks kanseri M evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi.....	57
Tablo 30. Hipofarinks kanseri evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	57
Tablo 31. Tükürük bezi kanserleri T evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	64
Tablo 32. Tükürük bezi kanserleri cN evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	64
Tablo 33. Tükürük bezi kanserleri pN evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	65
Tablo 34. Tükürük bezi kanserleri M evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	65
Tablo 35. Diferansiye Tiroid Kanserleri (Papiller & Folliküler) T evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	72
Tablo 36. Diferansiye Tiroid Kanserleri (Papiller & Folliküler) N evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	72
Tablo 37. Diferansiye Tiroid Kanserleri (Papiller & Folliküler) M evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	72

Tablo 38. Diferansiye Tiroid Kanserleri (Papiller & Folliküler) Diferansiye Tiroid Kanserleri (<55 yaş) evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	72
Tablo 39. Diferansiye Tiroid Kanserleri (Papiller & Folliküler) Diferansiye Tiroid Kanserleri (≥55 yaş) evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	73
Tablo 40. Cilt kanseri T evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	77
Tablo 41. Cilt kanseri N evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	77
Tablo 42. Cilt kanseri M evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	77
Tablo 43. Cilt kanseri evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi	78
Tablo 44. Gruplara göre MSI, yaş, cinsiyet karşılaştırılması	89
Tablo 45. Gruplara göre evrelerin karşılaştırılması	90
Tablo 46. Gruplara göre yapılan operasyonların dağılımı	91
Tablo 47. Gruplara göre primer lokalizasyon dağılımı	92
Tablo 48. Gruplara göre lenf nodu metastaz dağılımı	93
Tablo 49. Gruplara göre patolojik tanı dağılımı	94
Tablo 50. Gruplara göre sigara kullanımı dağılımı	94
Tablo 51. Gruplara göre nüks varlığı dağılımı	95
Tablo 52. Gruplara göre nüks zamanı dağılımı	95
Tablo 53. Gruplara göre tedavi yanıtı dağılımı	96
Tablo 54. Gruplara göre 3 yıllık sağ kalım durumu dağılımı	96
Tablo 55. Oral kavite kanseri olan bireylerde perinöral invazyon dağılımı	96
Tablo 56. Gruplara göre tedavi durumu karşılaştırılması	97
Tablo 57. Oral kavite kanser grubunda MSI durumuna göre parametrelerin karşılaştırılması	98
Tablo 58. Larinks kanser grubunda MSI durumuna göre parametrelerin karşılaştırılması	99
Tablo 59. Diğer boyun kanser grubunda MSI durumuna göre parametrelerin karşılaştırılması	100
Tablo 60. MSI durumuna göre parametrelerin karşılaştırılması	101

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Oral kavite anatomisi.....	6
Şekil 2. Dil anatomisi.....	8
Şekil 3. Larinks anatomisi	24
Şekil 4. Farinks anatomisi.....	43
Şekil 5. Paranasal sinüs anatomisi	58
Şekil 6. Tükürük bezleri anatomisi	61
Şekil 7. Tiroid bez anatomisi	67
Şekil 8. Cilt anatomisi.....	74



ÖZET

Amaç: Bu projenin amacı baş boyun kanserlerinin biyolojik agresivitesi ve klinik seyrinde mikrosatellit instabilitenin (MSİ) önemi tedavi planında ve prognozadaki etkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç-Yöntem: Bu çalışma 2019-2022 yılları arasında baş boyun kanserleri (BBK) nedeniyle tanı ve tedavisi KBB kliniğinde yapılan 81 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmadır. 3 hasta grubu ve kontrol grubu olmak üzere 4 çalışma grubu oluşturulmuştur (Grup1,2,3, sırasıyla Oral kavite 27, Larinks 27, diğer BBK 27 hasta ve grup 4 kontrol grubu 35 hasta). Örnekler patoloji arşivinde bulunan parafin bloklarından elde edildi ve analizler gerçekleştirildi. Genetik laboratuvarında parafin bloklardan DNA izolasyonu yapılarak PCR tabanlı MSI analizi gerçekleştirilmiş; pozitif sonuçlar Sanger dizileme ile doğrulanmıştır.

Bulgular: MSI-H hasta grubunda tüm BBK hasta grupları birlikte analiz edildiğinde tedaviye yanıtı %42,9 iken MSI stabil hasta grubunda tedavi yanıtı %79,7 olarak görülmüş olup istatistiksel açıdan anlamlı saptandı ($p=0,036$). Üç yıllık sağ kalımda MSI-H hastaların %57,1'inde mortalite izlenmiş olup MSI stabil grupta bu oran %15,9 olarak görülmüştür ve bu durum istatistiksel açıdan anlamlı saptandı($p=0,023$). Sigara kullanımının MSİ (MSI-H ve MSI-L) oranını istatistiksel olarak anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır ($p=0,006$).

Sonuç: Tüm BBK grupları değerlendirildiğinde MSI-H fenotipinin tedavi yanıtını ve 3 yıllık sağ kalım oranını azalttığı görülmüştür. Bu durum, MSI'nin prognostik ve prediktif değerini desteklemektedir. Bununla birlikte gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmemesinin hasta sayısının azlığından kaynaklandığı düşünülmüş olup bu nedenle genişletilmiş hasta sayıları içeren prospektif çalışmalarla bulguların desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Mikrosatellit instabilite, Baş boyun kanserleri, Larimks Kanseri, Oral kavite kanserleri

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the significance of microsatellite instability (MSI) in the biological aggressiveness and clinical course of head and neck cancers (HNC), as well as its impact on treatment planning and prognosis.

Materials and Methods: This retrospective study included 81 patients diagnosed and treated for head and neck cancers (HNC) in the Department of Otorhinolaryngology between 2019 and 2022. Four study groups were formed: three patient groups and one control group (Group 1: oral cavity, n=27; Group 2: larynx, n=27; Group 3: other HNCs, n=27; and Group 4: control group, n=35). Tissue samples were obtained from paraffin-embedded blocks archived in the pathology department and analyzed accordingly. DNA was isolated from paraffin blocks in the genetics laboratory, and PCR-based MSI analysis was performed. Positive results were confirmed by Sanger sequencing.

Results: When all HNC patient groups were analyzed together, treatment response was 42.9% in the MSI-H group, compared to 79.7% in the MSI-stable group, showing a statistically significant difference ($p=0.036$). Regarding three-year survival, mortality was observed in 57.1% of MSI-H patients, whereas this rate was 15.9% in the MSI-stable group, which was also statistically significant ($p=0.023$). Smoking was found to significantly increase the frequency of MSI (MSI-H and MSI-L) ($p=0.006$).

Conclusion: When all HNC groups were evaluated collectively, the MSI-H phenotype was associated with reduced treatment response and lower three-year survival rates, supporting the prognostic and predictive value of MSI. However, when the groups were analyzed separately, the absence of statistically significant results was attributed to the limited number of patients. Therefore, further prospective studies with larger patient cohorts are needed to confirm these findings.

Keywords: Microsatellite instability, Head and neck cancers, Laryngeal cancer, Oral cavity cancer

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Baş boyun kanserlerinin tedavisinde, tedavi başlangıcında tedavi planını belirlemize ve tümör agresivitesini saptamamızı sağlayacak parametreler oldukça kısıtlıdır. Bu konuda son zamanlarda yapılmış ve devam etmekte olan birçok çalışma olmasına rağmen sınırlı sayıda markır saptanmıştır. Tedavinin başlangıcında tümörün klinik seyri ve agresivitesinin saptanabilmesi doğru tedavi planını ve tedavi başarısını etkilemektedir. Böylelikle tedavi başlangıcında tümör agresivitesi hakkında fikir sahibi olduğumuzdan gereksiz ve yetersiz tedavilerin önüne geçilebilir.

MSI DNA replikasyonu sırasında yanlış baz eşleşmesi, insersiyon ve delesyon gibi replikasyon hatalarına neden olan durumlar sonucu tekrarlayan DNA dizinlerinin sonucunda ortaya çıkar. Mutasyonların oluşmasını engelleyerek genomun stabil kalmasını sağlayan MLH1, MSH2 gibi DNA tamir genlerindeki mutasyonların bir neticesi olarak ortaya çıkar. Mikrosatellit instabilitesi yüksek olan tümörlerde immün checkpoints belirteçleri (PD1, PDL1) yüksektir (1). İmmün check point belirteçlerinin yüksek olması tümörün immünoterapi yanıtında belirleyici olup, tedavi şemasına immünoterapi eklenmesi konusunda bize yol gösterebilmektedir.

Kolorektal karsinoma, gastrik karsinoma, lenfoma/lösemi ve endometrial karsinoma gibi birçok tümörde MSI tümör agresivitesi ve pronozunun belirlenmesinde biyolojik bir belirteç olarak kullanılabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (2,3). MSI paterninin, klinisyenlere peptit aşılara dayalı kişisel tedavi stratejileri oluşturmaları için değerli bilgiler sağlayacağı bildirilmiştir (4). Aynı zamanda birçok solid tümörde kemosenstivite ve radyosenstivite ile ilişki olduğu bildirilmesi nedeniyle adjuvan, neoadjuvan tedavi seçiminde klinisyene yol gösterebileceği bildirilmiştir (5). Literatürde, baş ve boyun kanserlerinde mikrosatellit instabilitenin tedavi sürecindeki rolünü değerlendiren çalışmaların sayısı sınırlıdır ve mevcut veriler konuya ilişkin kapsamlı bir değerlendirme yapmak için yetersiz kalmaktadır. Baş boyun kanserlerince MSI tayini tümör agresivitesi, prognozu ve kemoradyosensivitesi hakkında bilgi vererek hastaya uygulanacak uygun tedavi planının seçilmesine yardımcı olabilecektir. Aynı zamanda immünoterapi yanıtını belirlemede biyolojik bir markır olduğundan uygun hasta seçiminde klinisyeni yönlendirebilir.

Bu çalışmanın amacı baş boyun kanserlerinin biyolojik agresivitesi ve klinik seyrinde mikrosatellit instabilitenin (MSI) nemi, tedavi planında ve prognozadaki etkisinin değerlendirilmesidir.

Ayrıca bu alışma, Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) tarafından 2023-A3 Projesi kapsamında, 36147 numaralı proje olarak desteklenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. BAŞ BOYUN KANSERLERİ

Baş ve boyun kanserleri; ağız boşluğu, orofarinks, hipofarinks, nazofarinks, larinks, paranasal sinüsler, nazal kavite, tükürük bezleri ve tiroid gibi üst aerodigestif traktın farklı anatomik bölgelerinden köken alan heterojen bir malignite grubudur. Bu tümörlerin büyük çoğunluğu skuamöz hücreli karsinomdur ve karsinogenez çoğunlukla mukozanın uzun süreli zararlı ajanlara maruz kalmasına bağlı gelişir (6). Bölgenin karmaşık anatomik yapısı, yoğun lenfatik ağı ve kritik anatomik yapılara yakınlığı; tümörlerin erken dönemde lokal-infiltratif ilerleme ve servikal lenf nodlarına metastaz potansiyelini artırır (7).

Etyolojik açıdan baş-boyun kanserleri multifaktöriyeldir. Tütün ve alkol en önemli klasik risk faktörleridir ve birlikte kullanımları sinerjistik etkiyle kanser riskini çarpıcı biçimde yükseltir (8). Bunun yanı sıra yüksek riskli HPV tipleri, özellikle HPV-16, orofarinks kanserlerinin biyolojisinde belirleyici bir rol oynamaktadır. Epstein-Barr virüsü ise nazofarinks karsinomunun temel viral etkenidir (9). Mesleki maruziyetler (örneğin ahşap tozu, krom, nikel), çevresel karsinojenler, kötü ağız hijyeni, diyet faktörleri ve genetik-epigenetik değişiklikler de patogeneizde etkili olabilmektedir (6,10).

Klinik olarak baş-boyun kanserleri geniş bir semptom yelpazesıyla kendini gösterebilir. Ağız içinde iyileşmeyen ülser, disfaji, odinofaji, ses kısıklığı, kulak ağrısı, boyunda kitle, burun tıkanıklığı, epistaksis ve işitme kaybı gibi bulgular, tümörün lokalizasyonuna göre değişiklik gösterir. Baş-boyun bölgesinin zengin lenfatik drenajı nedeniyle servikal lenf nodu metastazı tanı anında sık izlenen önemli bir prognostik belirteçtir (7). Erken evrede tek modlu tedaviler yeterli olurken, ileri evre olgularda cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiyi içeren multimodal tedavi gereklidir.

Histopatolojik açıdan en sık görülen tip skuamöz hücreli karsinom olmakla birlikte tükürük bezi tümörlerinde adenoid kistik karsinom, mukoepidermoid karsinom gibi glandüler neoplaziler de ortaya çıkabilir. Moleküler düzeyde TP53, CDKN2A,

PIK3CA ve NOTCH1 gibi genlerdeki mutasyonlar baş-boyun kanserlerinde yaygındır ve tümörün agresivitesini etkileyebilir (10). MSI baş-boyun kanserlerinde daha nadir görülmekle birlikte bazı alt tiplerde prognostik ve prediktif değer taşıyabilir (6).

Baş-boyun kanserlerinin tedavi yönetimi tümörün anatomik yerleşimi, evresi, histolojik tipi ve hastanın genel durumu göz önüne alınarak belirlenir. Cerrahi ve radyoterapi erken evre hastalıkta kür sağlayabilirken, ileri evre tümörlerde kemoradyoterapi ve rekonstrüktif cerrahi yaklaşımlar gerekebilir (7). Rekürren veya metastatik hastalıklarda immünoterapi son yıllarda etkili bir tedavi seçeneği haline gelmiştir.

Baş-boyun kanserleri biyolojik davranışı, etyolojisi ve klinik karakteristiği bölgeye göre değişen, kapsamlı ve multidisipliner bir yaklaşım gerektiren heterojen tümörlerdir. Anatomik, histolojik ve moleküler farklılıkların doğru değerlendirilmesi, hasta bazlı tedavi planlaması açısından önem taşımaktadır.

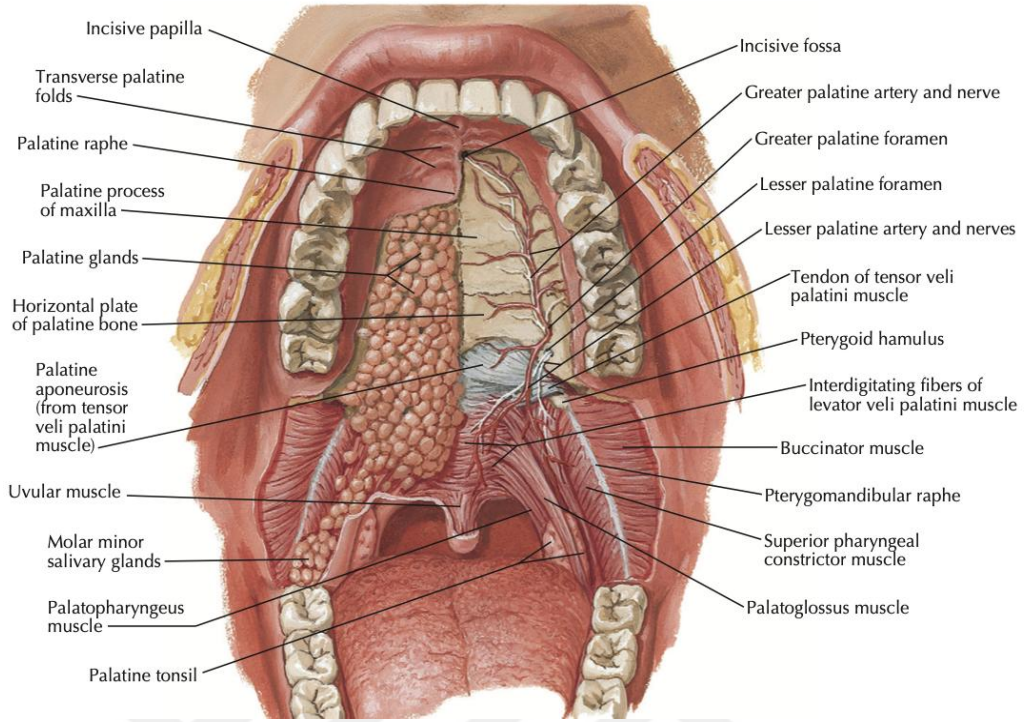
2.2. ORAL KAVİTE

Oral kavite, sindirim ve konuşma sistemlerinin başlangıç bölgesini oluşturur ve hem estetik hem de fonksiyonel açıdan önemli bir anatomik alandır. Oral kavite; dudaklardaki vermilion hattı başlar, ağız içinde üstte sert-yumuşak damak birleşim yerine, yanlarda tonsil ön plikalarına ve altta sulkus terminalise uzanır. Alveolar ark ve dişler, oral kaviteyi eksternal ve internal olarak ikiye ayırır. Eksternal komponente vestibül, internal komponente gerçek oral kavite denir. Oral kavite; dudaklar, dilin 2/3 ön kısmı, ağız tabanı, bukkal mukoza, alveolar arklar, sert damak ve retromolar trigon alt bölgelerinden oluşur (11). Her bir alt bölge, epitel tipi, lenfatik drenaj, nörovasküler yapı ve kas dokusu yönünden farklı anatomik özellikler gösterir. Dudaklar dışta keratinize skuamöz epitel, içte ise non-keratinize mukozal epitel ile kaplıdır; bu geçiş bölgesi “vermilion” olarak adlandırılır. Dil, mobil kısmıyla birlikte oral kavitenin en dinamik yapısı olup; intrinsik ve ekstrinsik kaslardan oluşur ve tat, konuşma ile yutma fonksiyonlarında görev alır (11).

Ağız tabanı, mandibular alveol kretlerinin iç yüzü ile dil arasındaki alanda bulunur ve m. mylohyoideus, geniohyoideus ve genioglossus kaslarından oluşan bir kas diyaframı ile desteklenir. Bu bölge, tükürük bezlerinin (özellikle glandula sublingualis ve submandibularis) açıldığı önemli bir anatomik alandır. Sert damak, maksillanın palatin çıkıntıları ve palatin kemiklerin horizontal laminalarından oluşur; yumuşak damak ise kas liflerinden meydana gelir ve orofarinks ile oral kavite arasında dinamik bir sınır görevi görür (11).

Oral kavitenin vasküler yapısı esas olarak a. facialis, a. lingualis ve a. maxillaris'in dallarıyla sağlanırken, venöz drenaj vena facialis ve vena lingualis aracılığıyla gerçekleşir. Lenfatik drenaj bölgesel olarak değişiklik göstermekle birlikte genellikle submental, submandibular ve jugulodigastrik lenf nodlarına yönelir. Sinirsel innervasyon ise başlıca n. trigeminus (V), n. facialis (VII) ve n. glossopharyngeus (IX) tarafından sağlanır; dilin tat ve duyu lifleri bu kompleks ağın önemli bir bileşenidir (11).

Oral kavite, yüzey epitelinin kolay erişilebilir olması ve histolojik çeşitliliği nedeniyle hem benign hem malign lezyonların sık görüldüğü bir anatomik bölgedir. Özellikle skuamöz hücreli karsinom, bu bölgenin en yaygın malignitesi olup, tüm baş-boyun kanserlerinin yaklaşık %40'ını oluşturur (12). Bu nedenle, oral kavite anatomisinin ayrıntılı bilinmesi, cerrahi planlama, rekonstrüksiyon ve onkolojik değerlendirme açısından büyük önem taşımaktadır.



Şekil 1. Oral kavite anatomisi(13)

2.2.1. Oral Kavite Alt Bölgeler

Dudaklar yüzeyde deri, iç yüzde ise non-keratinize mukoza ile kaplıdır; bu iki epitel arasında yer alan vermillion bölgesi ince keratinizasyonu ve yoğun vaskülarizasyonu ile karakterizedir. Dudakların temel kas yapısı m. Orbicularis oristis. Duyusal innervasyon n. Trigemini'sun dallarıyla, motor innervasyon ise n. Facialis ile sağlanır. A. Facialis dalları bölgenin temel vasküler kaynağıdır (11). Dudakların histolojik yapısı bölgesel farklılıklar gösterir. Dış yüzey, keratinize çok katlı yassı epitel ile örtülü olup altında dermis tabakası ve kıl folikülleri bulunur. Buna karşın iç yüzey, daha nemli ortama uyum sağlamış non-keratinize çok katlı yassı epitel ile karakterizedir. Dış ve iç yüzey arasındaki geçiş bölgesi olan vermillion, ince keratinizasyonu, yoğun kapiller pleksusu ve pigmentasyon azlığı nedeniyle belirgin bir kırmızı görünüm sergiler. Dudak submukozasında ise özellikle muköz tipte minör tükürük bezleri yer alır ve bu bezler bölgenin nemlendirilmesinde önemli rol oynar (11).

Yanakların iç yüzeyini oluşturan bukkal mukoza, m. Buccinator üzerine yerleşmiştir. Parotis bezinin ana boşaltım kanalı olan Stensen kanalı bu bölgeye açılır. Non-keratinize çok katlı yassı epitel, lamina propria ve submukozada yerleşik minör tükürük bezleri bulunur (11). Bukkal bölge tümörleri kronik irritasyon (örneğin diş travması) ile ilişkilendirilmiş olup, bazı çalışmalar pterigomandibüler raf invazyonunun prognoz açısından önemli olabileceğini göstermektedir (14).

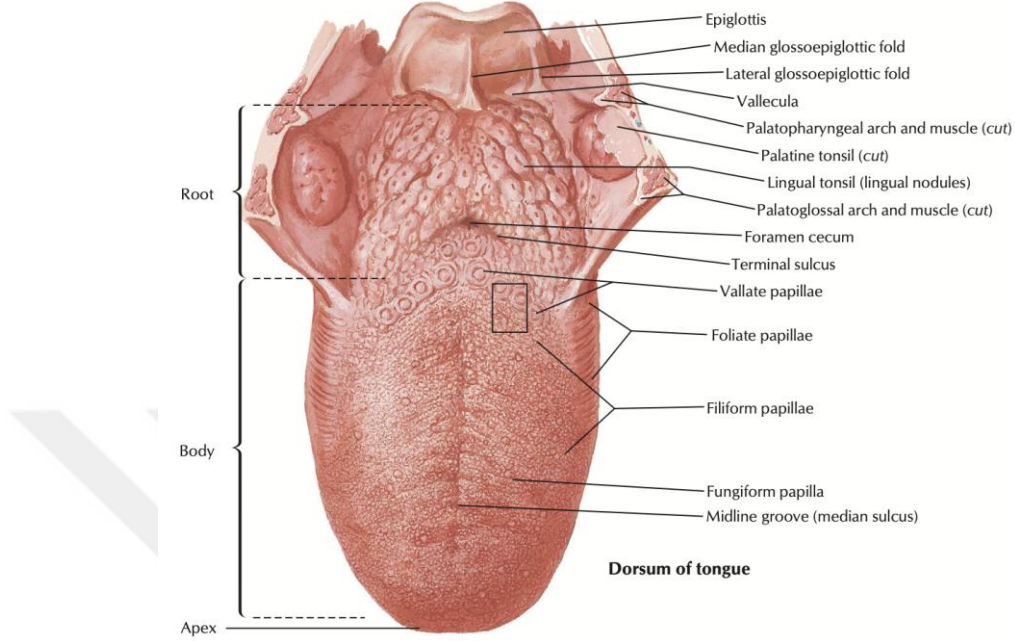
Alveoller arklar, dişlerin yerleştiği maksilla ve mandibula üzerindeki kemik çıkıntılarıdır. Gingiva yapışık ve serbest bölümlerden oluşur; fibröz bağ dokusu bakımından yoğundur. Gingiva keratinize çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Periodontal ligament, sement ve alveoler kemik ile bütüncül bir periodontal kompleks oluşturur (11). Gingival tümörlerde periosteum ve kortikal kemik invazyonu erken dönemde gelişebilir ve bazı olgularda mandibulada inferior alveoler sinir boyunca perinöral invazyon gözlemlenmiştir (15).

Ağız tabanı, mylohyoid kasının oluşturduğu diyaframın üzerinde yer alır. Sublingual bezler ve Wharton kanalı bu bölgededir. Non-keratinize çok katlı yassı epitel ile kaplıdır. Submukozada glandüler yapılar, özellikle sublingual bez lobülleri bulunur (11). Ağız tabanı tümörleri mylohyoid kasını geçerek submandibüler bölgeye, dil köküne ve lingual sinir boyunca perinöral hatlara yayılabilir (16).

Maxilla ve os palatinumun kemik plakları sert damak yapısını oluşturur. Üzeri keratinize mukoza ile kaplıdır. Keratinize epitel ve yoğun kollajen içeren lamina propria periost ile sıkı bağlantı içerisindedir (11). Sert damak tümörleri nazal kavite ve maksiller sinüs yönünde doğrudan yayılabilir (16).

Dil intrensek ve ekstresek kaslardan oluşur. Mobil dil (anterior 2/3) ve dil kökü (posterior 1/3) olmak üzere iki bölüme ayrılır. Dil epiteli, yüzey özellikleri ve tat alıcıları açısından belirgin farklılıklar gösterir. Dorsal yüzey, keratinize çok katlı yassı epitel ile örtülüdür ve belirgin papiller yapılar içerir. Ventral yüzey ise non-keratinize epitel ile kaplıdır. Tat tomurcukları özellikle papilla fungiform, circumvallate ve foliate bölgelerinde yoğunlaşır ve dilin tat alma işlevinde merkezi rol oynar (11). Dil tümörleri derin kas planlarına hızlı invazyon, yoğun lenfatik ağ nedeniyle erken

metastaz ve lingual arter ile yakın anatomik ilişki nedeniyle agresif seyir gösterebilir (16).



Şekil 2. Dil anatomisi (13)

Retromolar trigon, mandibular ramus ile son molar diş arasındaki üçgen anatomik alandır. Pterigomandibuler rafe ile komşudur. Non-keratinize epitel ile örtülüdür. Bağ dokusu ve kas lifleri içerir (11). Retromolar trigon tümörleri pterigomandibuler boşluk, m. pterygoideus medialis ve infratemporal fossaya hızlı yayılım gösterebilir (16).

2.2.2. Oral Kavite Kanserleri

Oral kavite kanserleri, üst aerodigestif sistem maligniteleri içinde önemli bir yer tutar ve çoğunlukla tütün, alkol, kronik mukozal irritasyon ve genetik-epigenetik değişikliklerin etkileşimiyle ortaya çıkar. Anatomik olarak dudak, bukkal mukoza, alveolar arklar, mobil dil bölümü, ağız tabanı, sert damak ve retromolar trigon gibi alt bölgelerden oluşan oral kavite, farklı histopatolojik ve biyolojik davranışlara sahip tümörlerin gelişimine yatkın bir alandır. Bu bölgelerin kas, kemik ve lenfatik yapılarla yakın ilişkisi, tümörlerin hem derin hem de yatay planda erken yayılım göstermesine zemin hazırlar (17).

Oral kavite kanserlerinin büyük çoğunluğu skuamöz hücreli karsinomdur. Bu tümörler çok katlı yassı epitelde başlayan displazi–karsinoma in situ–invaziv karsinom progresyonu ile gelişir. Histopatolojik incelemede diferansiyasyon derecesi, keratinizasyon düzeyi, mitotik aktivite ve stromal yanıt tümörün biyolojik davranışı hakkında önemli bilgiler sağlar. WHO sınıflamasında skuamöz hücreli karsinomlar iyi, orta ve kötü diferansiye olarak ayrılır ve diferansiyasyon derecesi klinik seyri belirleyen temel parametrelerden biridir (18).

Klasik skuamöz hücreli karsinomun yanı sıra verrüköz karsinom, basaloïd skuamöz hücreli karsinom, papiller skuamöz hücreli karsinom ve spindle-cell karsinom gibi histolojik varyantlar da görülebilir. Bu varyantların bir kısmı daha agresif seyir gösterebilir ve farklı tedavi stratejileri gerektirebilir (18).

Perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon ve derin invazyon derinliği oral kavite kanserlerinde önemli prognostik göstergelerdir. Özellikle derin invazyon derinliği, nodal metastaz riskini belirleyen en güçlü parametrelerden biridir. Dil ve ağız tabanı gibi lenfatik açıdan zengin bölgelerde tümörler erken dönemde servikal lenf nodlarına metastaz yapma eğilimindedir. Buna karşın alveolar ark tümörlerinde kemik invazyonu daha erken ortaya çıkabilir (17,18).

Oral kavite kanserleri, anatomik çeşitlilikleri, histopatolojik heterojenlikleri ve klinik davranış farklılıkları nedeniyle multidisipliner değerlendirme gerektiren bir malignite grubudur. Tümörün geliştiği anatomik bölge, histolojik tipi ve invazyon özellikleri tedavi planlamasında kritik öneme sahiptir.

2.2.3. Klinik Belirtiler

Oral kavite kanserleri, bölgenin fonksiyonel yapısı, yoğun nörovasküler ağı ve anatomik kompleksliği nedeniyle erken dönemde çeşitli klinik belirtilerle ortaya çıkabilir. Bununla birlikte bazı olgularda semptomların non-spesifik veya başlangıçta hafif olması tanıda gecikmeye neden olabilmektedir. Klinik tabloda görülen bulgular; tümörün anatomik yerleşimine, büyüme paternine, derin dokulara invazyon derecesine

ve perinöral yayılım gibi histopatolojik özelliklere bağlı olarak geniş bir değişkenlik gösterir (18).

En sık bildirilen belirti iyileşmeyen ülseratif lezyonlardır. Bu lezyonlar genellikle sert tabanlı, düzensiz sınırlı ve kolay kanayan yapıda olup özellikle dil kenarı, ağız tabanı ve bukkal mukozada ortaya çıkar. Ağrı her zaman erken dönemde ortaya çıkmayabilir; ancak tümörün derin dokulara ilerlemesiyle birlikte belirgin hale gelir. Perinöral yayılım veya derin invazyon durumlarında ağrı kulak bölgesine yansıyabilir ve otalji şeklinde hissedilebilir; bu durum özellikle dil ve ağız tabanı tümörlerinde dikkat edilmesi gereken bir bulgudur (18).

Oral kavite tümörleri çiğneme, konuşma ve yutma fonksiyonlarıyla doğrudan ilişkili oldukları için erken dönemde fonksiyonel bozukluklara da neden olabilir. Dil hareketlerinde kısıtlanma artikülasyon bozukluğu ve konuşma güçlüğüne, ağız tabanı veya gingival bölgedeki tümörler ise çiğneme ve yutma zorluklarına yol açabilir. Tümörün ilerlemesiyle birlikte odinofaji, yiyecekleri ağız içinde kontrol etme güçlüğü ve sıvıların ağızdan sızması gibi semptomlar gelişebilir (18).

Mukozal erozyon ve damar invazyonuna bağlı olarak spontan veya hafif travmayla tetiklenen kanama sık görülen bir diğer bulgudur. Nekrotik alanların varlığı kötü kokulu sekresyon ve ağız hijyeninde belirgin bozulma ile sonuçlanabilir. Tümörün pterigomandibular boşluk, masseter kası veya temporomandibular ekleme yakın bölgelerde yer alması durumunda ağız açıklığında kısıtlanma (trismus) ortaya çıkabilir; bu bulgu çoğu zaman ileri evre tümör varlığını düşündürür (17).

Oral kavite kanserleri servikal lenf nodlarına erken dönemde metastaz yapma potansiyeline sahiptir. En sık Level I–III bölgelerinde ağrısız lenf nodu büyümesi gözlenir ve bu durum hastaların tıbbi başvurularının başlıca nedenleri arasındadır. İleri evrelerde tümörün artan kütesine bağlı olarak çene deformiteleri, belirgin ağız açıklığı kısıtlılığı, konuşma kaybı, beslenme bozuklukları ve kilo kaybı gibi sistemik bulgular ortaya çıkabilir. Ayrıca mandibula, kas planları veya sinir yapılarına derin invazyon durumunda şiddetli ağrı ve parestezi gibi duyuşal değişiklikler görülebilir (17).

2.2.4. Histopatolojik Özellikler

Oral kavite tümörlerinin yaklaşık yüzde doksanından fazlasını skuamöz hücreli karsinom oluşturur. Çok katlı yassı epitelden köken alan bu tümörlerde diferansiyasyon derecesi klinik davranışı belirler. WHO sınıflaması, lezyonları iyi, orta ve kötü diferansiye SCC olarak üç gruba ayırır. İyi diferansiye tümörlerde keratinizasyon belirgin iken, kötü diferansiye tümörlerde hücrel pleomorfizm, artmış mitoz ve azalmış keratinizasyon gözlenir. İnvaziv SCC'nin karakteristik bulguları arasında keratin incileri, bazaloid hücre odakları ve desmoplastik stromal yanıt yer alır. Perinöral invazyon (PNI) ve lenfovasküler invazyonun (LVI) varlığı özellikle dil ve ağız tabanı tümörlerinde sık olup kötü prognostik belirteçlerdendir. Ayrıca bazaloid SCC, verrüköz karsinom ve spindle cell karsinom gibi histolojik varyantların klinik davranışları farklılık gösterebilir (19). Bazaloid, papiller ve spindle cell gibi varyant alt tiplerde invazyon paternleri daha agresif olabilir ve bu varyantlar daha yüksek metastatik potansiyelle ilişkilendirilmiştir (18).

Oral kavite kanserlerinin yayılım paternleri anatomik alt bölgelere göre farklılık gösterir. Dil tümörleri intrinsik ve ekstrinsik kas lifleri boyunca longitudinal ve derin planda hızla yayılabilir. Bu tümörlerde geniş lenfatik ağ nedeniyle servikal lenf nodu metastazı erken evrede dahi görülebilir. Ağız tabanı tümörlerinde mylohyoid kasının oluşturduğu diyafram, tümör yayılımı için önemli bir anatomik bariyer olup, kasın geçilmesi durumunda submandibular alan, derin boyun boşlukları ve lingual sinir boyunca perinöral hatlar sıklıkla etkilenir (17). Gingival tümörlerde periosteal invazyon ve mandibular korteks tutulumu erken dönemde gelişebilir ve mandibuler kanal boyunca inferior alveoler sinire uzanım görülebilir. Retromolar trigon bölgesi ise anatomik olarak pterigomandibuler boşluk, m. pterygoideus medialis ve infratemporal fossa ile yakın ilişkisi nedeniyle derin kompartmanlara hızlı yayılım potansiyeline sahiptir (18).

PNI ve LVI oral kavite SCC'de önemli prognostik faktörlerdir. PNI, özellikle dil ve ağız tabanı tümörlerinde daha sık olup lokal nüks ve uzak metastaz riskini anlamlı ölçüde artırır. LVI varlığı ise servikal nodal metastaz ile yüksek korelasyon gösterir. Tümörün invazyon derinliği (depth of invasion, DOI) hem nodal metastaz

riskinin hem de sağkalımın en güçlü belirleyicilerinden biri kabul edilmektedir. DOI'nin artması, özellikle 4 mm üzerindeki değerlerde servikal metastaz olasılığını belirgin şekilde yükseltir (17,18).

Oral kavite kanserlerinin histopatolojik özellikleri ve yayılım paternleri, tümörün klinik davranışı, metastatik potansiyeli ve tedavi stratejisinin belirlenmesi açısından kritik önem taşır. Alt anatomik bölgelerin kendine özgü kas, fasya ve lenfatik yapıları tümörün ilerleme yönünü belirlerken, histolojik varyantlar ve invazyon özellikleri prognostik değerlendirmeyi şekillendirir.

2.2.5. Moleküler Özellikler

Oral kavite SCC moleküler düzeyde bir dizi genetik ve epigenetik değişiklik tümör gelişimi, progresyonu ve biyolojik agresivite ile doğrudan ilişkilidir. Karsinogenez sürecinde en sık etkilenen genlerden biri TP53 olup, özellikle tütün ve alkol maruziyetine bağlı DNA hasarı sonucu ortaya çıkan mutasyonlar tümörün erken aşamalarında görülmektedir. TP53 mutasyonlarının prevalansı oral kavite SCC'de diğer baş-boyun bölgelerine göre daha yüksektir ve bu mutasyonlar hücresel DNA tamir mekanizmalarının bozulmasına, apoptoz yanıtının azalmasına ve genomik instabiliteye neden olarak tümör agresivitesini artırmaktadır (20).

Bir diğer kritik tümör baskılayıcı gen CDKN2A (p16) olup, bu genin inaktivasyonu çoğunlukla promotor bölgesindeki hipermetilasyon sonucu gerçekleşir. HPV negatif oral kavite tümörlerinde p16 kaybı, hücre döngüsü kontrolünün bozulması ve invaziv potansiyelin artmasıyla ilişkilidir. CDKN2A metilasyonunun özellikle ileri evre hastalık ve nüks oranlarıyla anlamlı şekilde bağlantılı olduğu gösterilmiştir (20).

Onkogenik sinyal yollarında da önemli mutasyonlar tanımlanmıştır. PIK3CA mutasyonları PI3K/AKT/mTOR yolunun aşırı aktivasyonuna yol açarak proliferasyonu ve invazyon yeteneğini artırır. NOTCH1 geninde saptanan mutasyonlar ise hem tümör baskılayıcı hem de onkogenik etkilere sahip olabilir; ancak oral kavite SCC'de çoğunlukla kayıp fonksiyon mutasyonları görülür ve bu durum epitel

farklılaşmasının bozulmasıyla ilişkilidir (20). HRAS mutasyonları daha nadir olmakla birlikte özellikle tütün ürünleri ve areka cevizi maruziyeti ile ilişkili popülasyonlarda daha yüksek oranlarda bildirilmiştir (21).

Oral kavite SCC’de moleküler patogenezin şekillenmesinde yalnızca bireysel mutasyonlar değil, aynı zamanda tümör içi klonal çeşitlilik ve bu klonlar arasında meydana gelen rekabet de belirleyici rol oynamaktadır. Kanserleşme süreci boyunca doğal seçim baskıları altında farklı alt klonlar ortaya çıkar; bu klonların sahip olduğu driver mutasyonlar, hücrelere proliferasyon ve hayatta kalma açısından seçim avantajı sağlayarak tümörün ilerleyici biyolojik davranışını güçlendirir. Literatür, oral SCC’nin hem mikrogenetik hem de makrogenetik düzeyde belirgin bir heterojenlik gösterdiğini, bu heterojenliğin ise TP53, NOTCH1, CASP8, FAT1 ve HRAS gibi sık mutasyona uğrayan driver genlerdeki değişiklikler kadar, aynı zamanda çok daha düşük sıklıkta görülen ancak etkileşim halinde tümör progresyonuna katkı sağlayabilen “long-tail” mutasyonlardan kaynaklandığını göstermektedir. Bu karmaşık genetik çeşitlilik, tümörün adaptasyon kabiliyetini artırmakta, tedaviye direnç gelişimini kolaylaştırmakta ve klinik prognozu olumsuz etkileyen temel biyolojik mekanizmalardan birini oluşturmaktadır (22).

Bu genetik değişikliklere ek olarak, oral kavite kanserlerinde global DNA hipometilasyonu, mikroRNA ekspresyon bozuklukları (özellikle miR-21, miR-31) ve kromozomal instabilite de tümör biyolojisini şekillendiren önemli faktörlerdir. Bu süreçler birlikte değerlendirildiğinde, oral kavite SCC’nin moleküler olarak heterojen bir tümör grubu olduğu, klinik davranış ve tedavi yanıtının büyük ölçüde bu biyolojik özellikler tarafından belirlendiği anlaşılmaktadır.

2.2.6. Tümör Yayılım Paterni

Oral kavite kanserleri anatomik olarak kas, kemik, fasiyal planlar ve nörovasküler yapılarla yakın ilişkide olduğundan erken dönemde derin ve yatay yayılım gösterebilir. Dil tümörleri dilin intrinsik kasları boyunca hızla ilerleyebilir ve bu durum lenfatik metastaz riskini artırır. Ağız tabanı tümörleri mylohyoid kasını geçerek submandibular bölgeye ulaşabilir ve lingual sinir boyunca perinöral hatlara

yayılım gösterebilir. Gingival tümörler erken dönemde periosteum ve mandibular korteksi invaze edebilir. Retromolar trigon tümörleri pterigomandibuler boşluk, m. pterygoideus medialis ve infratemporal fossaya doğru hızlı yayılım potansiyeline sahiptir. Lenfatik metastaz, özellikle oral kavite kanserlerinde sık görülen bir yayılım yoludur. En çok Level I, II ve III servikal lenf nodları etkilenir. Nodal metastazın varlığı tedavi planlamasında belirleyici rol oynar. Oral kavite tümörlerinde lenfatik yayılım paterni, hem cerrahi boyun diseksiyonu hem de radyoterapi planlamasında belirleyici faktör olarak kabul edilir. Özellikle dil ve ağız tabanı tümörleri, derin servikal nodlara sessiz yayılım gösterebildiğinden erken evrede de kapsamlı nodal değerlendirme gerektirir (23).

Oral kavitenin lenfatik sisteminin anlaşılması, özellikle baş-boyun tümörlerinde metastazın belirlenmesi ve cerrahi planlama açısından kritik öneme sahiptir. Lenfatik drenaj, bölgesel ve derin lenf nodları üzerinden organize olur ve alt bölgeler arasında belirgin farklılıklar gösterir (24).

Dudaklar: Alt dudak, öncelikli olarak Level IA (submental) ve Level IB (submandibuler) lenf nodlarına drene olurken; üst dudak, genellikle Level I ve preauriküler nodlar üzerinden lenfatik boşaltım gerçekleştirir. Bu nedenle alt dudak skuamöz hücreli karsinomları submental nodlara, üst dudak tümörleri ise submandibuler nodlara erken metastaz yapma eğilimindedir (24).

Bukkal Mukoza: Lenfatik drenaj çoğunlukla Level IB nodlar üzerinden gerçekleşir. Posterior bukkal bölge tümörlerinde, özellikle pterigomandibuler rafe civarında, lenfatik akım Level II derin servikal nodlara yönlenebilir (24).

Dil: Dilin anterior 2/3 bölgesinde, başlıca Level I ve II nodlara drene olur. Posterior dil kökü ve vallekula bölgesi ise doğrudan Level II (jugulodigastrik) ve Level III nodlara lenfatik bağlantı sağlar, bu nedenle dil kökü tümörleri daha hızlı ve sessiz derin boyun metastazları oluşturabilir (24).

Ağız Tabanı: Lenfatik drenaj çoğunlukla Level I (submandibuler ve submental) nodlar aracılığıyla gerçekleşir. Derin infiltrasyon gösteren tümörler ise Level II nodlara da yayılım gösterebilir (24).

Sert Damak: Lenfatik drenaj genellikle Level I ve II nodlar üzerinden gerçekleşir; palatal tümörler ayrıca nazal kavite ve fossa pterygopalatina aracılığıyla derin boyun nodlarına dolaylı yayılım gösterebilir (24).

Retromolar Trigon: Bu bölgenin lenfatikleri Level I, II ve III nodlar üzerinden drene olur ve m. pterygoideus medialis ve infratemporal fossa yakınlığı nedeniyle derin boyun nodlarına erken yayılım riski yüksektir (24).

2.2.7. Prognostik Faktörler

Oral kavite kanserlerinin prognozu; tümörün anatomik lokalizasyonu, derinliği, servikal lenf nodu durumu, histopatolojik özellikleri ve cerrahi sınırların durumuna bağlı olarak önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. Bu faktörlerin her biri, lokal kontrol oranlarını, nüks riskini ve genel sağkalımı belirleyen temel bileşenlerdir (18).

→Tümör Derinliği (DOI)

DOI, oral kavite SCC'de en güçlü ve en güvenilir prognostik belirteçlerden biridir. Tümörün yüzeyden derin dokulara doğru invazyon miktarı arttıkça hem lokal nüks hem de bölgesel nodal metastaz riski anlamlı şekilde yükselmektedir. Klinik olarak DOI'nin 4 mm üzerinde olması, gözle görülür bir nodal metastaz risk artışı ile ilişkilidir; 10 mm üzerindeki derinliklerde ise hem bölgesel hem de uzak yayılım ile ilişkili sağkalım oranlarında belirgin düşüşler bildirilmiştir. Bu nedenle DOI, hem tedavi planlamasında hem de elektif boyun diseksiyonu gerekliliğinin belirlenmesinde kritik bir parametre olarak kabul edilmektedir (18).

→Nodal Metastaz

Servikal lenf nodu tutulumu, oral kavite kanserleri için en önemli kötü prognostik göstergelerden biridir. Tanı anında veya tedavi sürecinde nodal metastazın varlığı, beş yıllık sağkalım oranlarını yarı yarıya azaltmaktadır. Metastatik nodların sayısı, çapı, ektrakapsüler yayılım varlığı ve bilateral tutulum bulunması ise prognozu daha da kötüleştiren ek faktörlerdir. Bu nedenle servikal lenf nodu değerlendirmesi, tüm oral kavite SCC hastalarında tedavi stratejisinin ayrılmaz bir parçasıdır (18).

→Histolojik Faktörler

Oral kavite SCC'de tümörün histopatolojik özellikleri prognoz üzerinde belirleyici rol oynar. Kötü diferansiyasyon tümörün biyolojik agresivitesini artırmakta, lokal-bölgesel kontrol oranlarını düşürmektedir. PNI, özellikle trigeminal ve lingual sinir dağılımları boyunca yayılım nedeniyle nüks riskini artıran güçlü bir olumsuz prognostik göstergedir. LVI, tümör hücrelerinin damar yapıları içinde görülmesi nedeniyle bölgesel ve uzak metastaz riskini yükseltir. Ektrakapsüler yayılım (ENE), metastatik lenf nodunun kapsül dışına taşması anlamına gelir ve sağkalımı belirgin şekilde olumsuz etkileyen en kritik parametrelerden biridir. Ayrıca cerrahi sınır pozitifliği, lokal nüks riskini doğrudan artırmakta olup adjuvan tedavi gereksinimini belirleyen en önemli faktörlerden biridir (18).

→HPV Durumu

HPV enfeksiyonu orofarinks SCC'de önemli bir prognostik belirteç olmasına karşın, oral kavite SCC'de HPV'nin prognostik etkisi sınırlıdır. HPV pozitiflik oral kavite tümörlerinde daha düşük sıklıkta görülür ve transkripsiyonel olarak aktif yüksek riskli HPV varlığının düşük oranlarda gösterilmesi, HPV'nin bu tümörlerde biyolojik ve klinik seyir üzerindeki etkisinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Mevcut veriler, HPV pozitif ve HPV negatif oral kavite SCC olguları arasında biyolojik davranış ve klinik sonuçlar açısından tutarlı ve belirgin farklılıklar ortaya koymamış olup, bu nedenle HPV durumunun oral kavite SCC'de klinik karar verme süreçlerinde

tek başına belirleyici bir prognostik parametre olarak kullanılabilirliği sınırlı kabul edilmektedir (18).

2.2.8. Tedavi Yaklaşımı

Tedavi stratejileri tümörün evresine, lokalizasyonuna, DOI'ye ve nodal metastaz durumuna göre belirlenir. Oral kavite SCC'de tedavinin temelini cerrahi oluşturur. Oral kavite kanserleri, agresif biyolojik davranışları ve fonksiyonel kayıplara yol açabilen anatomik konumları nedeniyle önemli bir klinik problem oluşturmaktadır. Histopatolojik varyasyonlar, invazyon derinliği ve nodal durum prognozu belirleyen temel faktörlerdir. Cerrahi tedavi çoğu durumda birincil yaklaşım olmakla birlikte, multimodal tedavi seçenekleri sağkalımın ve yaşam kalitesinin artırılmasında kritik rol oynar. Güncel moleküler veriler ve gelişen rekonstrüksiyon teknikleri, tedavi sonuçlarına önemli katkılar sağlamaktadır (18).

→ Cerrahi Tedavi

Erken evre (T1–T2) tümörlerde primer yaklaşım geniş lokal eksizyon ve gerekirse elektif boyun diseksiyonudur. DOI, elektif boyun diseksiyonunun gerekliliğini belirlemede önemli bir kriterdir. Gelişmiş rekonstrüksiyon teknikleri, özellikle mikrocerrahi serbest flepler, büyük defektlerde fonksiyonel ve estetik iyileşme sağlar. İleri evre (T3–T4) tümörlerde kompozit rezeksiyonlar ve rekonstrüksiyon yöntemleri kullanılır. Mandibulektomi, glossektomi ve bölgesel fleplerden serbest doku nakline uzanan geniş cerrahi seçenekler mevcuttur (18).

→ Adjuvan Tedavi

Postoperatif radyoterapi veya kemoradyoterapi, oral kavite kanserlerinde yüksek riskli patolojik özelliklerin varlığında tedavi planlamasının önemli bir bileşenini oluşturur. Cerrahi sınır pozitifliği, tümör hücrelerinin rezidüel kalma olasılığını artırarak lokal nüks riskini belirgin şekilde yükseltir. Benzer şekilde metastatik lenf nodlarında ektrakapsüler yayılım bulunması, agresif biyolojik davranışın göstergesi olup adjuvan tedavi gereksinimini güçlendiren kritik bir

parametredir. PNI ve LVI gibi yayılım paternleri de hem lokal-bölgesel rekürrens hem de uzak metastaz olasılığını artırdığı için postoperatif tedavinin endike olduğu durumlar arasındadır. Ayrıca çok sayıda pozitif servikal lenf nodunun varlığı ve belirgin tümör derinliği (özellikle 10 mm'nin üzeri), tümör biyolojisinin daha agresif olduğuna işaret eden bulgular olup adjuvan radyoterapi veya kemoradyoterapinin uygulanmasını gerektirir. Bu bağlamda adjuvan tedavi, yüksek riskli özelliklere sahip hastalarda lokal-bölgesel kontrolü artırarak genel sağkalım üzerine olumlu katkı sağlamaktadır (19).

→ Radyoterapi

Cerrahi uygulanmasının mümkün olmadığı oral kavite kanseri hastalarında küratif niyetle radyoterapi önemli bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Modern radyoterapi teknikleri içinde özellikle yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT), hedef hacimde yüksek doz uygulanmasına olanak tanırken çevredeki kritik anatomik yapıların (tükürük bezleri, oral mukoza, mandibula, farinks kasları) maksimum düzeyde korunmasını sağlamaktadır. Bu teknikle elde edilen doz dağılımı, konvansiyonel radyoterapiye kıyasla daha homojen olup hem tedavi etkinliğini artırmakta hem de mukozit, kserostomi ve çene osteoradyonekrozu gibi geç dönem toksisitelerin sıklığını belirgin şekilde azaltmaktadır.

→ Sistemik Tedavi

Lokal ileri evre oral kavite skuamöz hücreli karsinomlarında sisplatin bazlı kemoradyoterapi, etkinliği çok sayıda randomize klinik çalışma ile gösterilmiş standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Cisplatin, radyosensitizan etkisi sayesinde tümör hücrelerinde DNA hasarını artırarak radyoterapinin antitümöral etkinliğini belirgin ölçüde güçlendirmektedir. Bu nedenle T3–T4 tümörler, pozitif veya şüpheli lenf nodu varlığı ya da cerrahi sonrası yüksek riskli patolojik bulgular bulunan hastalarda primer veya adjuvan kemoradyoterapi önemli bir tedavi stratejisidir. Cisplatin temelli protokoller, bölgesel kontrol oranlarını artırmakta ve uzun dönem sağkalım üzerinde olumlu etkiler sağlamaktadır (18).

Rekürren veya metastatik oral kavite SCC’de ise sistemik tedavi seçenekleri son yıllarda önemli ölçüde genişlemiştir. Özellikle immün kontrol noktası inhibitörleri olan pembrolizumab ve nivolumab, PD-1 yolaklarını hedefleyerek tümör mikroçevresinde immün yanıtın yeniden etkinleşmesini sağlar. Bu ajanlar, platin refrakter hastalıkta sağkalım avantajı sunması nedeniyle güncel kılavuzlarda birinci basamak veya ikinci basamak tedavide yer almaktadır. İmmünoterapi, özellikle PD-L1 pozitif hastalarda daha belirgin yanıt oranları ile umut verici sonuçlar vermektedir (18).

2.2.9. Oral Kavite Kanserlerinde Evreleme

Oral kavite kanserlerinde evreleme, tümörün anatomik yayılımı, nodal metastaz durumu ve uzak metastaz varlığına dayanır. AJCC 9. baskıda, “DOI” kriteri önemli bir yer kaplar. DOI kullanımı hem lokal progresyon hem de lenf nodu metastazı ile güçlü ilişkisi nedeniyle oral kavite kanserlerinin prognostik sınıflandırmasını daha doğru hale getirmiştir. N evresi, nodal metastazın boyutunu, sayısını ve ENE durumunu içerir. ENE varlığı prognozu belirgin biçimde kötüleştiren bir parametredir. Uzak metastazın varlığı ise tek başına evreyi Evre IVC olarak tanımlar. Bu evreleme sistemi, tedavi planlamasında cerrahi yaklaşımın belirlenmesinden adjuvan tedavi ihtiyaçlarına kadar tüm algoritmanın temelini oluşturur.

Tablo 1. Oral kavite kanserleri klinik T evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

T EVRELEMESİ	
T – Primer tümör	
cTx	Primer tümör değerlendirilemedi.
cT0	Primer tümör yok
cTis	Karsinoma in situ
cT1	Tümörün en büyük boyutu ≤ 2 cm ve DOI* ≤ 5 mm ^{1,2}
cT2	Tümörün en büyük boyutu ≤ 2 cm ve DOI > 5 mm veya > 2 cm ≤ 4 cm ve DOI ≤ 10 mm
cT3	Tümörün boyutu > 2 cm ≤ 4 cm ve DOI > 10 mm veya > 4 cm ve DOI ≤ 10 mm
cT4a	Orta ileri hastalık Tümörün boyutu 4 cm'den fazla ve invazyon derinliği 10 mm'den fazladır veya Tümör mandibula ya da maksillanın kortikal kemiğini geçerek süngerimsi (spongios) kemiğe ulaşan veya maksiller sinüsü tutan veya yüz derisine ² invazyon gösteren tümör.
cT4b	Çok ileri hastalık Tümör, mastikatör boşluğa, pterigoid platelere veya kafa tabanına invazyon göstermiştir ya da internal karotid arterin etrafını sarmıştır

¹ Gingivadan köken alan bir primer tümörde, kemiğin veya diş yuvasının yalnızca yüzeysel erozyonu tümörün T4a olarak sınıflandırılması için yeterli değildir.

² Mukozal dudaktan kaynaklanan bir tümörde, komşu deriye (örneğin kuru vermilyon veya dudak vermilyon sınırına) yüzeysel invazyon olması, tümörün T4 olarak sınıflandırılması için yeterli değildir.

Tablo 2. Oral kavite kanserleri klinik lenf nodu evrelemesi AJCC 9. Baskı TNM evrelemesi

N EVRELEMESİ	
cNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
cN1	İpsilateral tek ≤ 3 cm ve ENE (-)
cN2a	İpsilateral tek > 3 cm ≤ 6 cm ve ENE (-)
cN2b	İpsilateral multipl ≤ 6 cm ve ENE (-)
cN2c	Bilateral/kontrilateral ≤ 6 cm ve ENE (-)
cN3a	Tek > 6 cm lenf nodu ve ENE (-)
cN3b	Herhangi bir lenf nodunda klinik aşıkâr ENE *(+)

*Klinik ektranodal yayılım, deriye tutulumun bulunması veya yumuşak dokulara invazyonun, alttaki kasa ya da komşu anatomik yapılara derin fiksasyon (yapışıklık) ile birlikte olması ya da sinir tutulumu ile ilişkili klinik bulguların varlığı şeklinde tanımlanır. Görüntüleme yöntemleri, kesin ektranodal yayılımın saptanmasında standart bir yöntem haline gelmektedir. Orta hat lenf nodları, ipsilateral (aynı taraf) nodlar olarak kabul edilir.

Tablo 3. Oral kavite kanserleri patolojik lenf nodu evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

N EVRELEMESİ	
pNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN1	İpsilateral tek ≤ 3 cm lenf nodu metastazı ve patolojik ENE (-)
pN2a	İpsilateral tek ≤ 3 cm lenf nodu metastazı ve patolojik ENE (+)* veya ipsilateral tek > 3 cm ≤ 6 cm lenf nodu metastazı ve patolojik ENE (-)
pN2b	İpsilateral multipl ≤ 6 cm lenf nodu metastazı ve ENE (-)
pN2c	Bilateral/kontrilateral ≤ 6 cm lenf nodu metastazı ve patolojik ENE (-)
pN3a	Tek >6 cm lenf nodu metastazı ve patolojik ENE (-)
pN3b	İpsilateral tek > 3 cm lenf nodu metastazı ve patolojik ENE (+)*; veya Multipl ipsilateral ya da herhangi bir kontrilateral veya bilateral lenf nodu metastaz ve patolojik ENE (+)*

*Patolojik ektranodal yayılım (pENE), yalnızca lenf nodu içinde bulunan tümörün, lenf nodu kapsülünün tüm kalınlığını kesin olarak aşarak çevre bağ dokusuna ilerlemesi durumunda — stromal reaksiyon olsun ya da olmasın — tanımlanmalıdır.
Bir yumuşak doku tümör odağı, bölgesel bir lenf nodunun bulunmasının beklendiği bir bölgede ortaya çıkarsa, en az bir adet ektranodal yayılım gösteren lenf nodu olarak değerlendirilmelidir.

Tablo 4. Oral kavite kanserleri uzak metastaz evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

M EVRELEMESİ	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 5. Oral kavite kanserlerinde AJCC 9.baskı TNM evrelemesi

T	N	M	Evre
Tis	N0	M0	Evre 0
T1	N0	M0	Evre I
T2	N0	M0	Evre II
T3	N0	M0	Evre III
T1–T3	N1	M0	Evre III
T4a	N0–N1	M0	Evre IVA
T1–T4a	N2	M0	Evre IVA
T4b	Herhangi N	M0	Evre IVB
Herhangi T	N3	M0	Evre IVB
Herhangi T	Herhangi N	M1	Evre IVC

Tablo 6. Oral kavite kanserinde evrelerin klinik anlamı

Evre Grubu	Tanım	Klinik Yaklaşım / Önemi
Evre I-II	Erken evre hastalık	Primer cerrahi ile yüksek kür oranları mümkündür; rekonstrüksiyon ihtiyacı genellikle sınırlıdır.
Evre III-IVA	Lokal ileri evre hastalık	Geniş rezeksiyon ve rekonstrüksiyon gerekebilir; adjuvan radyoterapi veya kemoradyoterapi sık uygulanır.
Evre IVB	Lokal olarak çok ileri evre	Cerrahi çoğu zaman mümkün değildir; multimodal tedavi yaklaşımı gerekir.
Evre IVC	Uzak metastaz varlığı	Sistemik yayılım nedeniyle palyatif tedavi stratejileri ön plandadır.

2.3. LARINKS

Larinks (gırtlak), solunum sisteminin bir bölümü olmakla birlikte fonasyon ve havayolu koruması açısından kritik bir anatomik yapıdır. Hipofarinks ile trakea arasında yer alan larinks, üçüncü ile altıncı servikal vertebra seviyeleri arasında konumlanır. Üstte aditus laryngis aracılığıyla hipofarinkse, altta cartilago cricoidea düzeyinde trakeaya açılır. İskelet yapısı, kıkırdak, kas ve bağ dokusundan oluşan kompleks bir organ olup, havayolunun açıklığını koruma, konuşmayı sağlama ve yutma sırasında aspirasyonu önleme görevlerini birlikte yürütür (11).

Larinks anatomik olarak üç ana bölüme ayrılır: supraglottik bölge, glottik bölge ve subglottik bölge. Supraglottik bölüm epiglot, aryepiglottik plika, arytenoid kıkırdaklar, vestibüler foldlar ve ventrikülleri içerir. Glottik bölüm, vokal foldlar ve rima glottisi kapsar. Subglottik bölüm ise vokal foldların altından başlayarak krikoid kıkırdak alt sınırına kadar uzanır. Bölgesel ayırım, özellikle tümörlerin yayılım yolları ve evreleme sistemleri açısından klinik önem taşır (11).

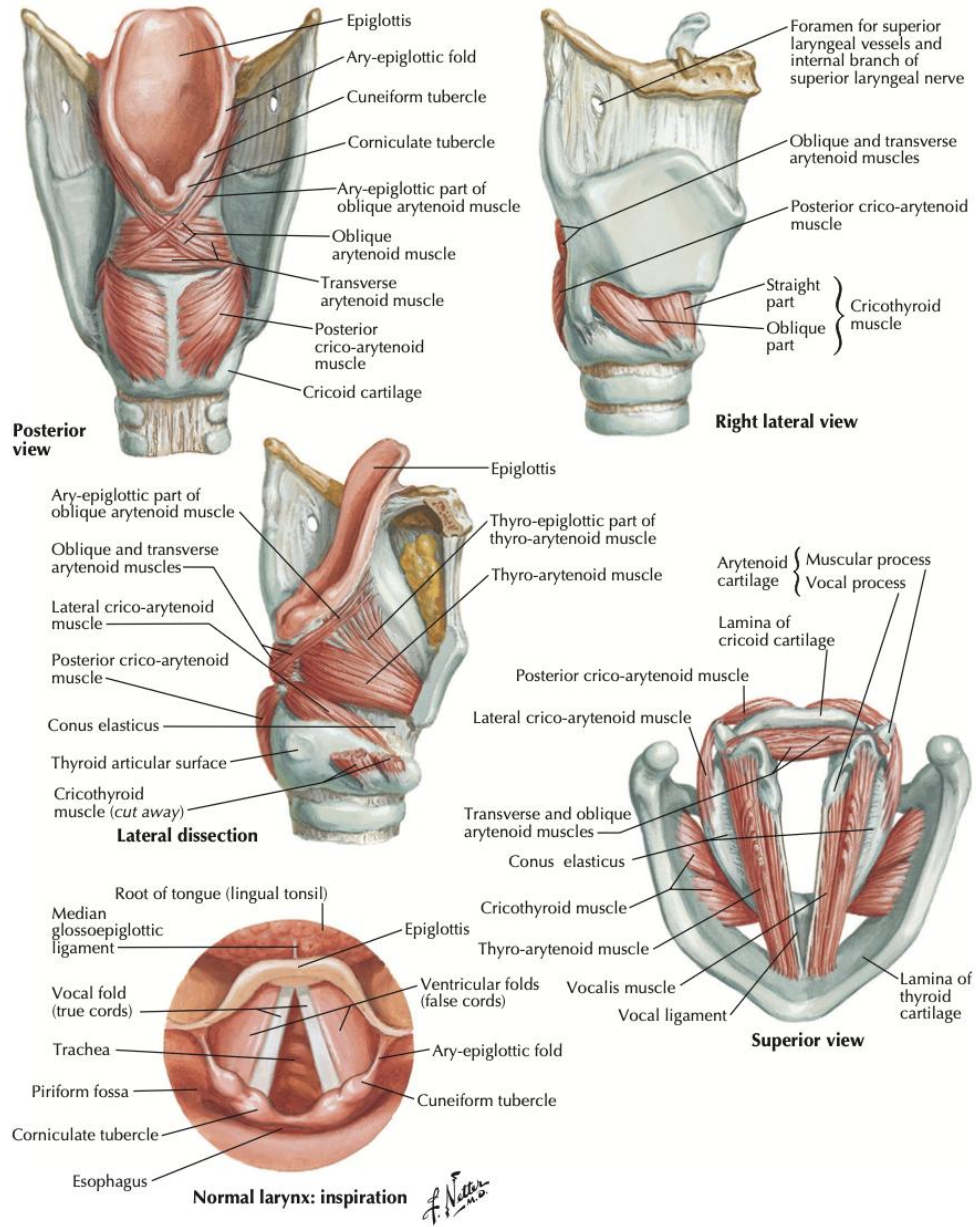
Larinksin kıkırdak iskeleti, tek parça kıkırdaklar (tiroid, krikoid, epiglot) ve çift yapılı kıkırdaklar (arytenoid, corniculate ve cuneiform) olmak üzere iki grupta incelenir. Bu kıkırdaklar arası eklemler (krikotiroid ve krikoaritenoid eklemleri) fonasyon ve hava pasajı düzenlemesinde rol oynar. Krikotiroid eklem ses perdesinin ayarlanmasında, krikoaritenoid eklem ise vokal foldların açılıp kapanmasında temel işlev görür (11).

Larinks kas yapısı, intrensek ve ekstrensek kas gruplarından oluşur. Ekstrensek kaslar (m. sternohyoideus, m. thyrohyoideus, m. digastricus vb.) larinksi yükseltir veya alçaltırken, intrensek kaslar (m. cricoarytenoideus posterior, lateralis, m. thyroarytenoideus, m. cricothyroideus vb.) glottik açıklığı düzenler. M. cricoarytenoideus posterior, vokal foldların abduksiyonundan sorumlu tek kastır ve solunum fonksiyonu için hayati öneme sahiptir (11,13).

Larenksin vasküler yapısı, a. thyroidea superior (a. carotis externa dalı) ve a. thyroidea inferior (a. subclavia dalı) tarafından sağlanır. Venöz dönüş vena thyroidea superior ve media aracılığıyla gerçekleşir. Lenfatik drenaj bölgeye göre değişir: supraglottik bölge lenfi üst derin servikal nodlara, subglottik bölge lenfi pretrakeal ve paratrakeal nodlara drene olurken, glottik bölgenin lenfatik ağı son derece sınırlıdır (11,13).

Larinksin sinirsel innervasyonu, n. vagus (X) aracılığıyla sağlanır. N. laryngeus superior'un dış dalı m. cricothyroideus'u innerve ederken, n. laryngeus recurrens tüm diğer intrensek kasları uyarır ve duyuşal innervasyonun büyük kısmını sağlar. Bu sinirlerin anatomik seyirleri, özellikle tiroid cerrahisinde klinik açıdan büyük önem taşır (11,13).

Larinks mukozası, bölgesel farklılıklar gösterir. Supraglottik bölge solunum epiteli ile, glottik bölge ise titreşim fonksiyonuna uyum sağlayan çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Subglottik bölge yeniden solunum epiteline döner. Lamina propria, özellikle vokal foldlarda Reinke boşluğu adı verilen gevşek bağ dokusu içerir; ses üretimi açısından bu yapı temel rol oynar. Bu epitel farkı, SCC'nin en sık glottik bölgede görülmesinin nedenlerinden biridir (11).



Şekil 3. Larinks anatomisi (13)

2.3.1. Larinks Kanseri

Larinks tümörleri, tüm baş-boyun kanserlerinin yaklaşık %25–30'unu oluşturur. Histolojik olarak en sık görülen malign tip skuamöz hücreli karsinomdur. Tümörlerin %60–65'i glottik, %30'u supraglottik ve %5–10'u subglottik bölgede lokalizedir (25). Larinks kanserleri, baş-boyun maligniteleri arasında önemli bir klinik paya sahiptir ve olguların büyük çoğunluğu (%95'in üzeri) SCC histolojisindedir.

Tümörün köken aldığı anatomik alt bölge; biyolojik davranış, nodal metastaz paterni ve tedavi yaklaşımını belirleyen temel faktörlerden biridir. Larinks; supraglottik, glottik ve subglottik olmak üzere üç ana alt bölgeye ayrılmakta olup, her bir kompartman kendine özgü anatomik ve lenfatik özellikler göstermektedir (26).

Supraglottik bölge, epiglot, aryepiglottik plikalar, ventriküler bantlar ve larengeal ventrikülleri içeren geniş bir üst kompartmandır. Bu bölgedeki yoğun lenfatik ağ, supraglottik tümörlerin erken dönemde servikal lenf nodlarına özellikle Level II ve Level III'e metastaz yapmasına zemin hazırlamaktadır. Ayrıca submukozal stromanın gevşek yapısı tümörün hem yatay hem de vertikal yönde yayılımını kolaylaştırır. Bu nedenle supraglottik SCC olguları çoğunlukla ileri evrede tanı almakta ve glottik tümörlere kıyasla daha yüksek nodal metastaz oranları göstermektedir (26).

Glottik bölge, gerçek vokal kordları, anterior komissürü, posterior komissürü ve ventrikül tabanını içeren, fonasyonun temel anatomik alanıdır. Bu kompartman, larinksin en sınırlı lenfatik drenaja sahip bölümüdür. Minimal lenfatik ağ nedeniyle glottik tümörler genellikle lokalize seyretmekte, erken dönemde ses kısıklığı gibi semptomlarla fark edilmekte ve bu durum erken tanı ve daha iyi prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Glottik SCC'de nodal metastaz oranları diğer alt bölgelere göre belirgin şekilde düşüktür (26).

Subglottik bölge, vokal kordların yaklaşık 10 mm inferiorundan başlayarak krikoid kırıkdağın alt sınırına kadar uzanır ve larinksin en dar anatomik alanını oluşturur. Klinik olarak daha sessiz seyreden bu bölgede tümörler çoğu zaman ileri evrede belirti verir. Subglottik SCC, inferiora doğru trakeal invazyon potansiyeli ve paratrakeal ile pretrakeal lenf nodlarına metastaz eğilimi ile karakterizedir. Bu nedenle dispne, stridor ve hava yolu obstrüksiyonuna bağlı solunum güçlüğü gibi semptomlar genellikle geç dönemde ortaya çıkar. Subglottik tümörlerin sağkalım oranlarının diğer alt bölgelere kıyasla belirgin şekilde düşük olduğu bildirilmiştir (27).

Larinks kanserlerinin farklı alt bölgelere göre değişen biyolojik davranışları; tanısal yaklaşım, tedavi planlaması ve beklenen sağkalım sonuçlarının doğru şekilde

değerlendirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Glottik tümörler erken semptomlar ve düşük lenfatik metastaz riski nedeniyle daha iyi bir klinik seyir gösterirken, supraglottik ve özellikle subglottik tümörlerde nodal metastaz ve ileri evre bulguları daha sık görülmekte, dolayısıyla prognoz belirgin şekilde kötüleşmektedir (26,27).

2.3.2. Larinks Kanseri Epidemiyoloji

Larinks skuamöz hücreli karsinomunun (SCC) supraglottik, glottik ve subglottik alt bölgelere göre dağılımı, farklı toplumlarda belirgin değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, İngiltere ve İsveç gibi ülkelerde glottik tümörler supraglottik yerleşimli tümörlerden daha yüksek oranda saptanırken; Fransa, İtalya, İspanya, Hollanda ve Finlandiya’da bunun aksine supraglottik tümörler daha sık bildirilmektedir. Japonya’da ise supraglottik ve glottik kanserlerin görülme oranları birbirine yakın bulunmuştur. Tüm bu popülasyonlarda subglottik bölge, en az tutulum gösteren anatomik bölge olarak tanımlanmaktadır (28).

Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan 150 binden fazla larinks SCC olgusunu içeren geniş hasta serisi içeren çalışmada, glottik bölge tümörlerinin %51 ile en yaygın alt grup olduğu, bunu %33 oranla supraglottik yerleşimlerin izlediği ve subglottik tutulumun yalnızca %2 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Olguların yaklaşık %14’ünde primer yerleşim yerinin kesin olarak belirlenemediği ifade edilmiştir (28).

Amerika Birleşik Devletleri’nde 2018 yılı istatistiklerine göre yaklaşık 13.150 yeni larinks kanseri olgusu tespit edilmiş olup, hastalığın erkeklerde görülme sıklığının kadınlara kıyasla yaklaşık dört kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (29). Larinks kanserinin epidemiyolojik özellikleri ve risk faktörleri, genel olarak diğer baş-boyun kanserleriyle benzerlik göstermektedir. Küresel ölçekte larinks kanseri insidansının zaman içerisinde azalmasında, tütün kullanımına ilişkin davranışsal değişikliklerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Baş-boyun bölgesi maligniteleri arasında cinsiyetler arası en belirgin insidans farkı larinks kanserinde gözlenmekte olup (30), bu durum büyük ölçüde sigara ve alkol gibi risk faktörlerine erkeklerde daha yüksek düzeyde maruziyetle ilişkilendirilmektedir.

2.3.3. Etiyoloji

Sigara ve alkol kullanımı, larinks kanserinin gelişiminde en belirgin ve en güçlü iki risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu ajanlara maruziyetin süresi ve yoğunluğu arttıkça kanser gelişme olasılığı da artmakta; maruziyet sonlandırıldığında ise risk zamanla azalsa da normal popülasyon düzeyine yaklaşması için yaklaşık 15 yıllık bir süre gerekmektedir (31). Alkolün kendi başına da bağımsız bir risk faktörü olduğuna ilişkin veriler bulunmakla birlikte, tütünle eş zamanlı kullanımı durumunda bu iki etken arasında belirgin bir sinerjinin ortaya çıktığı ve toplam riskin belirgin biçimde yükseldiği bildirilmektedir (8,32).

Sigara ve alkol alışkanlığı bulunmayan bazı larinks kanseri hastalarında etyolojinin kronik irritasyon ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Gastroözofageal reflü hastalığı toplumda oldukça yaygın olup, olguların yaklaşık %70'ine varan kısmında larengofaringeal reflü eşlik edebilmektedir (33). Reflünün neden olduğu sürekli irritasyonun farinks ve larinks mukozasında malign transformasyona zemin hazırlayıp hazırlamadığı çeşitli araştırmalarda değerlendirilmiş; ancak mevcut çalışmaların sonuçları tutarsız olduğundan bu konuda yüksek düzeyde kanıt elde edilememiştir (34,35). Alkalen reflünün olası rolü de gündeme getirilmiş olup larinkste premalign ve malign lezyonların anlamlı olarak daha yüksek oranlarda gözlemlendiğini raporlamıştır. Bununla birlikte, bu ilişkinin netleştirilebilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (36).

Çevresel ve mesleki ajanlara maruziyetin de larinks kanseri açısından potansiyel risk oluşturabileceği bildirilmiştir. Dizel egzozu, asbest, organik çözücüler, sülfürik asit, hardal gazı, metal ve ahşap tozları, asfalt ve çimento tozu gibi çok sayıda çevresel toksinin olası risk faktörü olabileceği ileri sürülmektedir. Bununla birlikte, bu tür çalışmaların çoğunda birden fazla maruziyet değişkeninin eş zamanlı değerlendirilmesi gerektiğinden, belirli bir ortam toksininin larinks kanseri ile doğrudan ve bağımsız ilişkisini göstermek güçleşmektedir (37).

Orofarinks kanserleri için iyi tanımlanmış bir risk faktörü olan HPV'nin larengeal kanserlerdeki rolü ise hâlen netlik kazanmamıştır. Yapılan bir meta-analizde

larinks SCC olgularının %22,1'inde HPV DNA saptandığı bildirilmiştir (38). Ancak tümör dokusunda viral DNA'nın bulunması, tek başına HPV'nin tümörögenizde aktif rol oynadığını göstermek için yeterli değildir. Aynı çalışmada viral onkoproteinlerin ekspresyonunu yansıtan E6/E7 mRNA belirteçleri de değerlendirilmiş ve hastaların %8,6'sında pozitiflik saptanmıştır; bu bulgu, viral aktivitenin varlığına işaret ettiği için etyopatogeneze açısından daha anlamlıdır. Bununla birlikte, HPV pozitif larinks SCC olgularının prognozunun HPV pozitif orofarengeal kanserlerde olduğu gibi belirgin şekilde farklılaştığına dair kanıt henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle, HPV ile larengeal maligniteler arasındaki nedensel ilişkinin netleşmemiş olması ve p16 pozitifliğinin prognostik değer taşıyamaması nedeniyle, güncel kılavuzlarda larinks kanserlerinde rutin HPV testinin önerilmediği belirtilmektedir (39,40).

Bilinen risk faktörlerine maruziyetin yalnızca bazı bireylerde hastalığa dönüşmesi, larinks kanseri etyopatogenezinde genetik yatkınlığın rolünü gündeme getirmiştir. Yapılan bir retrospektif analizde, ailesinde baş-boyun SCC öyküsü bulunan bireylerde bu kanserin görülme riskinin 3,79 kat arttığı bildirilmiştir (41). Aynı çalışmada, baş-boyun kanseri tanılı hastalarda %10–30 oranında ikinci primer SCC gelişebildiği ifade edilmiştir. Faz I ve Faz II detoksifikasyon enzimlerindeki polimorfizmler ile DNA tamir genlerindeki varyasyonların baş-boyun kanseri riskini artırabileceğine ilişkin veriler bulunmaktadır (42). Ayrıca larinks kanserlerinde yaklaşık %56 oranında p53 mutasyonu bildirildiği ifade edilmiştir (43).

Yapılan bir çalışmada, kanser tanısı alan bireylerin kardeşlerinde solunum yolu kanserlerinin 14,6 kat, birinci derece akrabalarında ise 3,5 kat daha yüksek oranda görüldüğünü belirterek, genetik yatkınlığın önemine dikkat çekmiştir (44).

2.3.4. Larinks Kanseri Histopatolojik Özellikler

Larinks kanserlerinin histopatolojik özellikleri, tümörün biyolojik davranışını, tedaviye yanıtını ve prognozunu belirleyen en temel parametreler arasındadır. Larengeal skuamöz hücreli karsinomlar, çok katlı yassı epitelden köken alan ve keratinizasyon derecesi, hücresel atipi, stromal yanıt ve invazyon paternine göre geniş bir morfolojik spektrum gösteren tümörlerdir. WHO sınıflamasında konvansiyonel

SCC'lerin yanında verrüköz, papiller, bazaloid, iğsi hücreli (sarkomatoid), akantolitik ve adenoskuamöz gibi birçok histolojik varyant tanımlanmıştır. Bu varyantların bir kısmı konvansiyonel tipe göre daha iyi, bir kısmı ise daha kötü klinik seyir gösterebilmektedir (45,46).

Konvansiyonel larengeal SCC'ler histolojik olarak iyi, orta ve kötü diferansiye olmak üzere derecelendirilir. İyi diferansiye tümörlerde belirgin keratin incileri, interselüler köprüler ve nispeten düzenli tabakalaşma izlenirken; orta derecede diferansiye tümörlerde keratinizasyon daha az belirgin, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite daha fazladır. Kötü diferansiye tümörlerde ise keratinizasyon minimal ya da yoktur, hücreler pleomorfiktir, nükleolus belirgin, mitoz sayısı yüksektir ve çoğu zaman tanı için immünohistokimyasal doğrulama gerekir. Tümör derecesi tek başına güçlü bir prognostik belirteç olmasa da derin invazyon, LVI ve PNI gibi diğer patolojik parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde sağkalım üzerine anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir (47,48).

Tümörün larinks içindeki yayılım paterni histopatolojik değerlendirmede ayrı bir öneme sahiptir. Supraglottik, glottik ve subglottik yerleşimli tümörler; paraglottik boşluk, preepiglottik yağ dokusu, ventrikül, subglottik bölge ve tiroid ya da krikoid kıkırdaklara farklı yollarla yayılım gösterebilir. Özellikle kıkırdak invazyonu, transglottik yayılım ve derin submukozal infiltrasyon, daha ileri T evresi ile ilişkili olup genellikle daha agresif cerrahi yaklaşımları gerektirmektedir. Histopatolojik inceleme; görüntülemeye şüpheli görülen kıkırdak invazyonunun gerçek varlığını, tümörün derinlik invazyonunu (DOI) ve komşu anatomik kompartmanlara yayılımını doğrulamada altın standarttır. DOI'nin son yıllarda larinks SCC için de bağımsız bir prognostik faktör olarak öne çıktığı ve lenf nodu metastazı, nüks ve sağkalım ile korele olduğu bildirilmektedir (47).

Larinks skuamöz hücreli karsinom varyantları hem morfolojik özellikleri hem de klinik davranışları açısından konvansiyonel tipten belirgin farklılıklar gösterebilir. Verrüköz karsinom, yüzeyi verrüköz, kalın keratinize skuamöz epitel ile kaplı, derin invazyonu sınırlı ve lenf nodu metastazı nadir olan, genellikle düşük dereceli ve iyi prognozlu bir varyanttır. Bazaloid SCC, bazaloid hücrelerden oluşan solid alanlar,

komedonekroz ve odaksal keratinizasyon ile karakterize, sıklıkla supraglottik yerleşimli ve erken dönemde lenf nodu metastazı yapabilen, daha agresif seyirli bir alt tiptir. Papiller SCC, fibrovasküler saplar üzerinde papiller çıkıntılar, yüzeyde skuamöz displazi veya karsinoma in situ alanları ve sıklıkla HPV ile ilişkili olabilen morfoloji gösterir; genellikle daha iyi prognozludur ancak tanıda konvansiyonel SCC'den ayrımı önemlidir. İğsi hücreli (sarkomatoid) karsinomda epitelyal komponentle birlikte iğsi hücreli, sarkom benzeri alanlar izlenir; immünohistokimyasal olarak sitokeratin ve p40/p63 ekspresyonu bu varyantın skuamöz kökenini ortaya koyar. Akantolitik ve adenoskuamöz varyantlar ise glandüler diferansiyasyon, asiner veya kribriform yapılar ya da belirgin akantolizle karakterize olup genellikle daha ileri evrede tanı alırlar ve prognozları çoğu seride konvansiyonel tipe göre daha kötüdür. Bu varyantların ayrıntılı tanınması ve patoloji raporunda özellikle belirtilmesi, tedavi planlaması ve prognozun öngörülmesi açısından önemlidir (45–47).

Son zamanlarda Türkiye'den bildirilen bir seride 7 yıllık dönemde larinks biyopsilerinin yaklaşık yüzde yedisini nadir SCC varyantlarının oluşturduğu; bu olgular arasında verrüköz, bazaloid, papiller, iğsi hücreli, akantolitik ve adenoskuamöz alt tiplerin yer aldığı ve varyantlara özgü tutulum bölgeleri ile farklı klinik davranış paternlerinin izlendiği bildirilmiştir (46). Daha yakın tarihli uluslararası bir derlemelede ise klasik histolojik parametrelerin yanında tumor budding, LVI tipi ve yaygınlığı, PNI'nin sinir çapı ve lokalizasyonu, tümör-stroma oranı ve tümör infiltre edici lenfosit yoğunluğunun da larinks SCC'de bağımsız prognostik belirteçler olabileceğini göstermektedir (47).

Larinks kanserinde histopatolojik değerlendirmenin ayrılmaz bir parçası da PNI ve LVI'nin araştırılmasıdır. LVI, bölgesel lenf nodu metastazı riskini artırarak evreleme ve adjuvan tedavi kararlarını etkiler. Histopatolojik raporda tümör tipi, varyant varlığı, diferansiyasyon derecesi, derinlik invazyonu, kıkırdak invazyonu, cerrahi sınır durumu, lenf nodu tutulumu, ENE, PNI ve LVI gibi parametrelerin sistematik biçimde yer alması, güncel kılavuz ve derlemeler tarafından önerilmektedir (47,48).

Larinks SCC'nin histopatolojik değerlendirmesi günümüzde giderek artan Şekilde immünohistokimyasal ve moleküler belirteçlerle desteklenmektedir. p63/p40, sitokeratinler ve Epitelyal membran antijen (EMA) gibi epitelyal belirteçler özellikle kötü diferansiye ya da sarkomatoid görünümdeki olgularda tanısals değere sahiptir. p16 immünohistokimyası, orofarinks dışı baş-boyun tümörlerinde HPV ile ilişkili alt grupları belirlemede sınırlı olsa da papiller veya lenfoepitelyal morfoloji gösteren bazı larinks karsinomlarında HPV ilişkisini destekleyebilir. Ki-67 proliferasyon indeksi, tümörün proliferatif aktivitesi hakkında bilgi verirken, E-kaderin, Snail/Slug, β -katenin gibi epitel-mezenkimal geçiş (EMT) belirteçlerindeki değişimler invazyon ve metastaz potansiyeli ile ilişkilendirilmiştir (47,48).

Histopatolojik düzeyde DNA onarım mekanizmaları ve MSI ile ilişkili parametreler larinks kanserinde daha yeni ilgi alanlarından birini oluşturmaktadır. Mismatch onarım (MMR) sisteminin ana bileşenleri olan MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 proteinlerinin ekspresyonu, rutin parafin bloklardan immünohistokimyasal olarak değerlendirilebilmekte; boyanma kaybı MSI olasılığını düşündürmektedir. Larinks SCC'lerine özel serilerde MLH1 ve MSH2 ekspresyonunun normal mukoza ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede azaldığı, bu azalışın ileri evre hastalık ve daha kötü sağkalım ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (49). Bu alışmada MSI immunhistokimya ile belirlenmiş olup MMR proteinlerinin immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirilmesi, protein ekspresyon kaybının fonksiyonel sonuçlarını dolaylı olarak yansıtması nedeniyle sınırlılıklar içermekte olup, bizim çalışmamız kapsamında uygulanan DNA düzeyinde MSI analizi, MMR yolak bozukluğunu doğrudan tümör fenotipi üzerinden değerlendirmesi açısından daha objektif ve biyolojik olarak bütüncül bir yaklaşım sunmaktadır. (50)

Baş-boyun kanserleri genelinde MMR bozukluğu ve MSI'nin, tümör mutasyon yükü (TMB) ve immün kontrol noktası inhibitörlerine yanıt açısından potansiyel bir biyobelirteç olduğu yönünde artan kanıtlar bulunmaktadır. Kapsamlı derlemeler, MMR eksikliği ve MSI'nin baş-boyun SCC'lerinde nadir olmakla birlikte, bu alt grupta immünoterapiye yanıtın daha belirgin olabileceğini, bu nedenle ileri evre ve nüks/metastatik olgularda MMR/MMI değerlendirmesinin gelecekte tedavi planlamasına entegre edilebileceğini vurgulamaktadır (7,51). Larinks kanserlerinde

MSI'nin sıklığı, prognostik ve prediktif değeri henüz tam olarak netleşmemiş olsa da histopatolojik değerlendirmeye entegre edilecek MMR immünohistokimyası ve MSI analizi, özellikle yüksek nüks riski taşıyan veya standart tedavilere dirençli olgularda biyolojik agresivitenin ve tedavi yanıtının öngörülmesinde önemli bir araç haline gelebilir.

Larinks kanserlerinin histopatolojik özellikleri yalnızca tanı koymak için değil, aynı zamanda tümörün biyolojik agresivitesini, yayılım paternini ve olası tedavi seçeneklerini belirlemek için temel bir çerçeve sunmaktadır. Konvansiyonel morfolojik parametrelerle (diferansiyasyon derecesi, invazyon paterni, kıkırdak ve komşu yapı infiltrasyonu, PNI ve LVI) birlikte nadir histolojik varyantların tanınması ve MMR/MSI durumu gibi moleküler düzeydeki göstergelerin değerlendirilmesi, larinks skuamöz hücreli karsinomlarının prognozunun daha doğru biçimde öngörülmesine ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağlayacaktır (45–51).

2.3.5. Larinks Kanseri Moleküler Özellikler

Larinks kanserlerinin moleküler özellikleri, tümörün biyolojik davranışını, tedaviye yanıtını ve hastalığın genel seyrini belirleyen çok katmanlı genetik ve epigenetik mekanizmaları içermektedir (52). Son yıllarda yapılan geniş ölçekli genomik analizler, larengeal SCC'lerin heterojen bir moleküler profile sahip olduğunu ve bu profilin hem tümörün agresivitesini hem de tedaviye duyarlılığını şekillendirdiğini göstermektedir (52,53). Larinks kanserlerinde en sık gözlenen moleküler değişimlerden biri TP53 gen mutasyonlarıdır ve bu mutasyonlar özellikle sigara ile ilişkilendirilen malignitelerde yüksek oranda saptanmaktadır (53). TP53 kaybı; hücre döngüsü kontrolü, DNA tamiri ve apoptozis mekanizmalarını bozarak tümörün ilerleyici ve dirençli bir fenotip göstermesine yol açmaktadır. Bunun yanı sıra CCND1 amplifikasyonları ve CDKN2A inaktivasyonu gibi hücre döngüsü regülasyonuna ilişkin bozukluklar da larengeal tümörlerde yaygın olarak bildirilmektedir (52,53). Bu değişiklikler hücre proliferasyonunu artırarak tümörün büyüme hızını ve invazyon potansiyelini güçlendirmektedir.

Larinks kanserinde sık görülen bir diğer moleküler yolak değişikliği, PI3K/AKT/mTOR sinyal ekseninin aktivasyonudur. Bu yolaktaki mutasyon ve amplifikasyonlar hücre proliferasyonunun devamlılığını sağlayarak tümörün agresif davranış göstermesine katkıda bulunmaktadır. PIK3CA mutasyonları ve PTEN kaybı, özellikle ileri evre ve tedaviye direnç gösteren tümörlerde daha yüksek oranlarda rapor edilmiştir (52,54). Bunun yanında NOTCH ailesi genlerinde hem aktivasyon hem inaktivasyon yönünde bozukluklar gözlenmiş olup, bu genlerin larengeal kanserde tümör baskılayıcı veya onkogenik rollerinin alt tipler arasında farklılaşabileceği anlaşılmıştır (53,54). Epigenetik değişiklikler de larinks kanserinin moleküler altyapısında kritik bir yer tutar. DNA metilasyon paternlerindeki bozulmalar, özellikle CDKN2A ve MGMT gibi tümör baskılayıcı genlerin susturulmasına yol açarak tümör progresyonunu kolaylaştırmaktadır (52,53). MikroRNA ekspresyon profillerindeki değişimler de tümör invazyonu, metastaz ve tedavi yanıtı üzerinde etkili olup, let-7, miR-21 ve miR-31 gibi mikroRNA'ların düzenlenme bozuklukları malign davranışı güçlendiren önemli moleküler mekanizmalar arasında yer almaktadır (55,56).

EGFR yolu, larinks kanserinde en çok araştırılmış moleküler hedeflerden biridir. EGFR aşırı ekspresyonu ya da amplifikasyonu, daha kötü prognoz, tedaviye direnç ve nüksle ilişkilendirilmiştir (53). Bu nedenle EGFR inhibitörleri belirli hasta gruplarında tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. İmmün kontrol noktası ekseninde ise PD-L1 ekspresyonunun larengeal SCC'lerde değişken düzeylerde bulunduğu ve yüksek ekspresyonun özellikle metastatik hastalıkta immünoterapiye yanıtla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (54). Tümör mikroçevresinde T-lenfosit infiltrasyonu, makrofaj alt tipleri ve stromal aktivasyon düzeyi de tümörün biyolojik davranışını belirleyen önemli immünolojik faktörler olarak öne çıkmaktadır (54).

Larinks kanserinde HPV varlığı da araştırılmış olmakla birlikte, HPV ile ilişkili orofarinks kanserlerinin aksine, HPV'nin larinks kanserindeki rolünün sınırlı ve tutarsız olduğu görülmektedir (40). Çeşitli çalışmalarda HPV pozitifliğinin düşük oranlarda olduğu ve prognostik etkisinin net olmadığını bildiren sonuçlar bulunmaktadır. MSI ise baş-boyun kanserlerinde genel olarak nadir görülmekle birlikte, bazı alt gruplarda MMR protein kaybının tümör davranışını etkileyebileceği ve immünoterapi yanıtı açısından önem taşıyabileceği düşünülmektedir (40,52).

Özellikle MLH1, MSH2 ve MSH6 protein ekspresyonundaki kayıplar, yüksek mutasyon yükü ile ilişkili olabileceği için gelecekte larinks kanseri alt tiplerinin moleküler sınıflandırmasında daha belirgin bir parametre haline gelebilir.

Bu veriler bir arada değerlendirildiğinde larinks kanserinin moleküler yapısının oldukça heterojen olduğu ve hücre döngüsü bozuklukları, DNA onarım mekanizmalarının kaybı, sinyal iletim yollarının aşırı aktivasyonu, epigenetik düzenleme bozuklukları ve immünolojik mikroçevre değişikliklerinin tümörün biyolojik davranışını belirleyen temel unsurlar arasında bulunduğu anlaşılmaktadır (40,52). Moleküler profillemenin daha iyi anlaşılması, tedavi yanıtının öngörülmesi, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve özellikle immünoterapi yanıtının öngörülmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

2.3.6. Klinik Bulgular

Larinks kanserlerinin klinik belirti ve bulguları tümörün anatomik yerleşimi, biyolojik davranışı ve ilerleme hızı ile doğrudan ilişkilidir ve hastalığın erken dönemde tespit edilmesi açısından önemli ipuçları sunar (29). Glottik, supraglottik ve subglottik bölgelerde gelişen tümörler benzer biyolojik süreçleri paylaşmakla birlikte, klinik olarak farklı görünüm ve seyirler sergileyebilir. Glottik bölge tümörleri genellikle vokal kord mobilitelerini bozarak erken dönemde uzun süreli, progresif ve açıklanamayan ses kısıklığına yol açar. Üç haftadan uzun süren disfoni, özellikle sigara öyküsü bulunan bireylerde larinks kanserinin en karakteristik ve erken bulgularından biri olarak kabul edilmektedir (28). Buna karşın supraglottik bölge tümörlerinde erken belirti her zaman belirgin olmayabilir; bu nedenle hastalar sıklıkla boğazda yabancı cisim hissi, yutma sırasında tek taraflı ağrı ve boğazda yanma gibi non-spesifik şikayetlerle başvurur. Tümörün epiglot, ariepiglottik plika veya vallekula gibi yapılara yayılmasıyla disfaji giderek belirginleşir ve bu durum hastanın beslenmesini etkileyerek kilo kaybına yol açabilir (57).

Larinks mukozasının tümör infiltrasyonu ya da vokal kord kapanmasının bozulması sonucu hastalarda kuru ve irritatif nitelikte kronik öksürük gelişebilir; bu bulgu özellikle supraglottik alanı tutan lezyonlarda daha sık görülür (57). Subglottik

yerleşimli tümörlerde ise hava yolunun anatomik olarak daha dar bir segmentte bulunması nedeniyle dispne ve inspiratuar stridor daha erken ortaya çıkabilir. Hava yolunun daralmasına bağlı solunum sıkıntısı tümörün ilerleyici biyolojik davranışına işaret eden önemli bir klinik parametredir ve acil müdahale gerektirebilir (57). Tümörün büyümesi ve mukozal yüzeyde ülserasyon oluşturmaları, hastalarda hemoptizi ya da kanlı balgam şeklinde kendini gösterebilir; bu bulgu genellikle ileri evre hastalıkla ilişkilidir ve tümörün biyolojik agresivitesinin bir yansıması olarak değerlendirilir (58).

Larinks kanserlerinde servikal lenf nodu metastazı özellikle supraglottik tümörlerde daha yüksek oranda görülür ve hastaların bir kısmında ilk başvuru nedeni boyunda ağrısız kitle olabilir (58). Lenfatik yayılım paternleri tümörün biyolojik agresivitesi ile ilişkili olabileceğinden, klinik bulguların doğru yorumlanması hastalığın moleküler profili açısından da önem taşımaktadır (58). İleri evrede tümör nekrozu ve sekonder enfeksiyon nedeniyle kötü ağız kokusu gelişebilir; bu bulgu genellikle geniş nekrotik odakların veya ileri lokal invazyonun göstergesidir (58). Hastalığın yaygınlığı arttıkça disfaji, ağrı, beslenme bozukluğu ve tümör metabolizmasının artışı gibi nedenlerle belirgin kilo kaybı ve halsizlik ortaya çıkar; bu sistemik belirtiler aynı zamanda tümörün genel biyolojik yükünü yansıtır (58). Tüm bu klinik bulgular, larinks kanserlerinin erken evrede tanınması, uygun zamanda müdahale edilmesi ve tümör biyolojisinin moleküler düzeyde değerlendirilmesi açısından önemli bilgiler sunmaktadır.

2.3.7. Yayılım Paternleri

Larinks kanserinin yayılım paternleri, tümörün biyolojik davranışı kadar geliştiği anatomik kompartman ve bu bölgenin lenfatik drenaj özellikleriyle de yakından ilişkilidir (59,60). Larinks supraglottik, glottik ve subglottik olmak üzere üç ana bölüme ayrılır; her bölgenin lenfatik yoğunluğu ve bariyer yapısı farklı olduğu için lokal ve bölgesel yayılım riskleri de farklıdır. Supraglottik bölge zengin lenfatik ağı nedeniyle erken dönemde servikal lenf nodu metastazına en yatkın bölgedir; ileri evre supraglottik SCC'lerde özellikle II–IV seviye lenf nodlarında metastaz oranları belirgin olarak yüksektir (59,60). Buna karşın glottik bölge lenfatik açıdan daha fakir

olduğundan erken evrede nodal metastaz daha nadirdir; fakat tümörün paraglottik alana, ventriküle veya supraglottik/subglottik komşu alanlara uzanmasıyla servikal lenf nodu metastazı riski anlamlı biçimde artar (59,61). Subglottik tümörlerde ise lenfatik drenajın daha çok paratrakeal ve alt juguler zincire yönelmesi nedeniyle bu düzeylerde metastaz görülebilir (60,61).

Lokal yayılım paternleri, larinks içindeki gevşek bağ dokusu alanları ve kıkırdak-membran bariyerlerinin durumu ile belirlenir. Paraglottik alan, supraglottik ve glottik bölge arasında “doğal geçiş yolu” gibi davranarak tümörün bu iki kompartman arasında hızla yayılmasına olanak sağlar (60,61). Supraglottik orijinli bir tümör paraglottik alan üzerinden glottik düzeye ilerleyebilirken, glottik tümörler de hem supraglottik hem subglottik alana bu yolak üzerinden uzanabilir. Bu durumda tümör transglottik tümör olarak isimlendirilir. Tiroid kıkırdağı, erken evrede tümörü sınırlayan önemli bir bariyer olmakla birlikte, kıkırdak invazyonu geliştiğinde tirohyoid membran, krikotiroid membran ve boyun yumuşak dokuları üzerinden ekstralarengeal yayılım ortaya çıkabilir (61). Anterior komissür bölgesinde kıkırdak ve membran desteğinin görece zayıf olması, bu alandaki tümörlerde tiroid kıkırdak invazyonunun daha erken ortaya çıkmasına zemin hazırlar (61). Subglottik tümörler, krikotrakeal membranın anatomik zayıflığı nedeniyle trakeaya doğru aşağıya, nadiren de krikoid dışına doğru yayılım gösterebilir (60,61).

Servikal lenf nodu yayılımının anatomik dağılımı da öngörülebilir bazı şemalar gösterir. Supraglottik tümörlerde II ve III seviye lenf nodları en sık tutulan bölgeler olup, ileri T evrelerinde nodal tutulum oranları belirgin olarak yükselir; T3–T4 supraglottik tümörlerde servikal metastaz oranları birçok seride %60–90 aralığına ulaşmaktadır (59,60). Buna karşılık erken evre glottik tümörlerde N0 oranı yüksektir; lenf nodu metastazı geliştiğinde çoğunlukla ipsilateral II–III seviye nodlarda izlenir (59,60). Bu veriler, elektif boyun diseksiyonunun hangi seviyeleri kapsamaması gerektiği ve klinik N0 hastada hangi durumlarda elektif tedavinin önerileceği açısından önem taşır (59–61).

Larinks kanserlerinde PNI ve LVI, yayılım paterninin yalnızca anatomik değil mikroskopik bir boyutunu da oluşturur. PNI; tümör hücrelerinin sinir kılıfı etrafına

veya içine ilerlemesiyle karakterize olup hem olası bir yayılım yolu hem de bağımsız kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (62,63). Baş-boyun SCC'lerini kapsayan geniş ölçekli bir meta-analizde, PNI pozitif hastalarda genel sağkalım, hastalığa özgü sağkalım ve lokal-bölgesel kontrol oranlarının anlamlı derecede kötüleştiği, uzak metastaz riskinin de arttığı gösterilmiştir (62). Rekürren larengeal sinir boyunca sinir kılıfı içi veya çevresine ilerleyen tümör, vokal kord hareketlerinde kayıp, cerrahi sınır pozitifliği ve adjuvan tedavi gereksiniminde artış ile ilişkilidir (62,63).

Uzak metastazlar larinks kanserlerinde tanı anında görece nadir olmakla birlikte, ileri evre ve yoğun nodal tutulum varlığında klinik olarak önem kazanmaktadır. Modern serilerde larinks kanserinde klinik olarak uzak metastaz oranı en sık bölge akciğer olup, bunu sırasıyla kemik ve karaciğer izler (61,64). Baş-boyun SCC'lerini kapsayan güncel bir sistematik derlemede de uzak metastazların yaklaşık %10'luk bir hasta grubunda ortaya çıktığı, akciğerin en sık tutulan organ olduğu ve yaygın nodal hastalık, özellikle de düşük boyun (seviye IV) ve ekstraproliferatif nod metastazlarının uzak metastaz riskini anlamlı biçimde artırdığı bildirilmektedir (64). Larengeal SCC serilerinde ise pulmoner metastaz varlığının daha çok ileri T evresi, nod pozitifliği ve kötü diferansiyasyonla ilişkili olduğu, bu nedenle bu gruptaki hastalarda akciğer görüntülemenin ve takipte toraks değerlendirmesinin özel önem taşıdığı vurgulanmaktadır (62,64).

Larinks kanserinde yayılım paternleri; tümörün yerleşim yeri, T evresi, lenfatik drenaj özellikleri ve PNI gibi histopatolojik faktörlerle birlikte değerlendirilmelidir. Bu bilgiler, cerrahi rezeksiyon sınırlarının planlanması, elektif boyun diseksiyonu düzeylerinin seçimi, adjuvan tedavi endikasyonlarının belirlenmesi ve hastanın uzak metastaz açısından izlem stratejisinin oluşturulmasında temel bir çerçeve sunar.

2.3.8. Larinks Kanseri Tedavi Yaklaşımı

Larinks kanserlerinin tedavisi, tümörün anatomik yerleşimi, evresi, histopatolojik özellikleri ve hastanın fonksiyonel beklentileri doğrultusunda belirlenmektedir. Bu bölgenin ses üretimi, hava yolu açıklığı ve yutma

fonksiyonlarıyla doğrudan ilişkili olması, tedavi planlamasında hem onkolojik kontrolün hem de fonksiyonel sonuçların birlikte değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır (61).

Cerrahi tedavi, özellikle erken evre glottik ve supraglottik tümörlerde yüksek etkinlik göstermektedir. Endolaringeal lazer cerrahisi, ve çeşitli parsiyel larenjektomi teknikleri (frontolateral, vertikal, supraglottik larenjektomi gibi) organ koruyucu seçenekler arasında yer alır. Bu yaklaşımların amacı, fonksiyonel yapıların korunmasını sağlayarak onkolojik güvenliği sürdürebilmektir (61,65,66). Lokal ileri evre hastalıkta tümör yayılımının genişliği nedeniyle organ koruyucu yöntemler çoğu zaman mümkün değildir; bu olgularda total larenjektomi, gerektiğinde eş zamanlı boyun diseksiyonu ile uygulanır. Total larenjektomi sonrası ses rehabilitasyonu (örneğin trakeoözofageal protez ile) tedavinin önemli bir parçasıdır (61,66).

Radyoterapi ve kemoradyoterapi, erken evre glottik kanserlerde tek başına yüksek kür oranları sunan etkili tedavi yöntemleridir. T1–T2 glottik tümörlerde radyoterapi ile uzun dönem lokal kontrol oranlarının cerrahiye benzer düzeylerde olduğu bildirilmektedir (65,66). Supraglottik ve subglottik tümörlerde radyoterapi tek başına ya da cerrahi sonrası adjuvan olarak kullanılabilir. Lokal ileri evre hastalıkta cisplatin bazlı kemoradyoterapi, cerrahiye alternatif veya adjuvan bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (66).

Larinks SCC olgularında organ koruma yaklaşımları, total larenjektomiye alternatif olarak fonksiyonel larinksin korunmasını ve yaşam kalitesinin sürdürülmesini amaçlayan tedavi stratejileri olarak geliştirilmiştir. Özellikle evre III–IV (seçilmiş T4 olgular hariç) hastalarda, indüksiyon kemoterapisi sonrası radyoterapi veya eşzamanlı kemoradyoterapi protokollerinin, sağkalım açısından cerrahi yaklaşımlarla karşılaştırılabilir sonuçlar sağlarken anlamlı oranlarda larinks korunmasına olanak tanıdığı gösterilmiştir. VA Larynx çalışması ve RTOG 91-11 gibi randomize çalışmalar, uygun hasta seçimi yapıldığında eşzamanlı kemoradyoterapinin lokal-bölgesel kontrol ve larinks korunma oranlarını artırabildiğini ortaya koymuştur. Güncel kılavuzlarda organ koruma protokollerinin uygulanabilirliği; tümör evresi, nodal hastalık yükü, larengeal fonksiyon durumu ve hastanın genel performansına göre

multidisipliner değerlendirme ile belirlenmektedir. Bununla birlikte, kıkırdak invazyonu olan ileri T4 hastalıkta primer cerrahi yaklaşım hâlen ön planda yer almakta olup, son yıllarda immünoterapi ve hedefe yönelik ajanların neoadjuvan veya kombinasyon tedavileri kapsamında organ koruma stratejilerine entegrasyonu araştırılmaktadır (67,68).

Sistemik tedavi, rekürren veya metastatik larinks kanserlerinde önem kazanmaktadır. Platin içeren kemoterapi rejimlerine ek olarak immün kontrol noktası inhibitörleri klinik uygulamaya girmiştir. Pembrolizumab ve nivolumab, özellikle platin refrakter veya rekürren/metastatik baş-boyun SCC'li hastalarda etkinlik göstermiştir (69,70). Ayrıca EGFR inhibitörleri gibi hedefe yönelik ajanlar seçilmiş olgularda tedavi seçeneği olarak kullanılabilmektedir. Bu ajanların etkinliği tümörün moleküler profili, PD-L1 ekspresyonu ve hastanın genel performans durumuna bağlı olarak değişiklik gösterebilir (69,70).

Larinks kanseri tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Amaç, onkolojik kontrolün sağlanmasıyla birlikte ses, yutma ve hava yolu gibi temel fonksiyonların mümkün olduğunca korunmasıdır. Bu nedenle tedavi kararı her hasta için bireyselleştirilmiş biçimde ele alınmalıdır (61,66).

2.3.9. Prognoz

Larinks kanserlerinin prognozu, tümörün anatomik yerleşimine, lenfatik drenaj özelliklerine, evresine ve tedavi stratejisine bağlı olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir (61). Glottik SCC, vokal kord tutulumu nedeniyle erken dönemde ses kısıklığı gibi belirgin bir semptomla ortaya çıktığından, çoğu olguda tanı lokal evrede konulmakta ve bu durum sağkalım açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır (71). Brandstorp-Boesen ve arkadaşlarının popülasyon temelli çalışmasında, glottik yerleşimli larinks SCC'lerde beş yıllık hastalığa özgü sağkalım oranlarının lokalize hastalıkta %80'in üzerinde seyrettiği ve glottik alt bölgenin diğer lokalizasyonlara göre daha iyi sağkalım sunduğu bildirilmiştir (71).

Supraglottik tümörlerde ise durum belirgin şekilde farklıdır. Bu bölgenin zengin lenfatik ağı nedeniyle servikal lenf nodu metastazı riski daha yüksektir ve hastalar sıklıkla daha ileri T ve N evrelerinde başvurmaktadır (61,72). Dyckhoff ve arkadaşlarının supraglottik kanserlere yönelik gözlemsel kohort çalışmasında, lokalize supraglottik hastalıkta beş yıllık genel sağkalım oranlarının glottik tümörlere oranla düşük olduğu vurgulanmakta; aynı çalışmada, N pozitifliğinin ve ileri T evresinin supraglottik tümörlerde sağkalımı anlamlı biçimde azalttığı, dolayısıyla lenf nodu durumu ve tümör hacminin bu alt grup için kritik prognostik faktörler olduğu belirtilmiştir (72).

Subglottik yerleşimli larinks kanserleri nadir görülmekle birlikte, mevcut serilerde bu alt bölgenin genellikle daha ileri evrede tanı aldığı ve trakeaya doğru yayılım, kıkırdak invazyonu gibi faktörler nedeniyle prognozun glottik ve supraglottik tümörlere kıyasla daha olumsuz seyrettiği bildirilmektedir (61). Hut ve arkadaşlarının modern dönem verilerini içeren derlemesinde, larinks kanserinde alt bölge, evre ve tedavi modalitesinin sağkalım üzerinde önemli etkiye sahip olduğu; glottik tümörlerin genel olarak en iyi, supraglottik tümörlerin ise daha kötü sağkalıma sahip olduğu; subglottik tümörlerde ise hem vaka sayısının azlığı hem de geç tanı nedeniyle sağkalımın daha düşük eğilim gösterdiği belirtilmiştir (61).

Güncel derlemeler, prognostik değerlendirmenin yalnızca alt bölgeye indirgenemeyeceğini; yaş, komorbiditeler, tümör evresi, lenf nodu durumu, tedavi yaklaşımı ve nüks varlığının da sağkalımı belirleyen önemli faktörler olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, literatürde sürekli olarak tekrarlanan bulgu glottik tümörlerin erken semptom ve sınırlı lenfatik ağ nedeniyle daha iyi, supraglottik tümörlerin erken lenfatik yayılım nedeniyle daha kötü, subglottik tümörlerin ise nadir ve çoğu kez ileri evrede tanı almaları nedeniyle genellikle en olumsuz prognoza sahip alt grup olduğudur (48,61,71,72). Bu nedenle larinks kanserlerinin prognozu değerlendirilirken tümörün alt yerleşimi, evresi ve bölgesel yayılım paternleri tedavi planlamasıyla birlikte mutlaka bütüncül olarak ele alınmalıdır.

2.3.10. Larinks Kanserinde Evreleme

Tablo 7. Supraglottik larinks kanserinde patolojik ve klinik T evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

T Evresi	Tanım
T1	Tümör yalnızca bir supraglottik alt yapı ile sınırlıdır; vokal kord hareketi normaldir.
T2	Tümör supraglottik bölgede birden fazla yapıyı tutar veya glottise uzanır; vokal kord hareketi bozulmadan olabilir.
T3	Tümör paraglottik alana girer veya vokal kord hareketinin kaybına (fiksasyon) neden olur.
T4a	Tümör tiroid kıkırdağı aşarak boyun yumuşak dokuları, trakea, özofagus veya tiroid bezine doğru ilerler.
T4b	Tümör prevertebral fasya, karotis kılıfı ya da mediastinal yapılara uzanım gösterir.

Tablo 8. Glottik larinks kanserinde patolojik ve klinik T evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

T Evresi	Tanım
T1	Tümör yalnızca vokal kordlarla sınırlıdır; her iki kordun hareketi korunmuş olabilir.
T1a	Tek taraflı vokal kord tutulumu.
T1b	Her iki vokal kord tutulumu.
T2	Tümör supraglottise veya subglottise uzanır ve/veya vokal kord hareketinde bozulma vardır.
T3	Vokal kord fiksasyonu vardır veya paraglottik alan tutulmuştur.
T4a	Tümör tiroid kıkırdağı aşarak komşu organlara (yumuşak doku, trakea, özofagus) ilerler.
T4b	Tümör karotis kılıfı, mediastinal alan ya da prevertebral fasya gibi ileri anatomik bölgelere yayılmıştır.

Tablo 9. Subglottik larinks kanserinde patolojik ve klinik T Evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

T Evresi	Tanım
T1	Tümör subglottis ile sınırlıdır.
T2	Glottik bölgeye doğru uzanım vardır ve vokal kord hareketi etkilenebilir.
T3	Vokal kord fiksasyonu veya paraglottik alana ilerleme vardır.
T4a	Tümör trakea veya boyun yumuşak dokularına doğru çıkım yapar.
T4b	Karotis kılıfı, mediastinal yapı veya prevertebral fasya tutulumu mevcuttur.

Tablo 10. Larinks kanserinde klinik lenf nodu evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

N Evresi	Tanım
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yoktur.
N1	Aynı tarafta, 3 cm veya daha küçük tek nod.
N2a	Aynı tarafta 3–6 cm tek nod.
N2b	Aynı tarafta çoklu nod, her biri 6 cm’den küçük.
N2c	Karşı taraf veya bilateral nodlar, her biri 6 cm’den küçük.
N3a	>6 cm lenf nodu.
N3b	Ekstrakapsüler yayılım gösteren herhangi bir nod.

Tablo 11. Larinks kanserinde uzak metastaz evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

M Evresi	Tanım
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.

Tablo 12. Larinks kanserlerinde AJCC 9.baskı TNM evrelemesi

Evre	Tanım
Evre I	T1 N0 M0
Evre II	T2 N0 M0
Evre III	T3 N0 veya T1–T3 N1
Evre IVA	T4a N0–N2 veya T1–T4a N2
Evre IVB	T4b veya N3
Evre IVC	M1

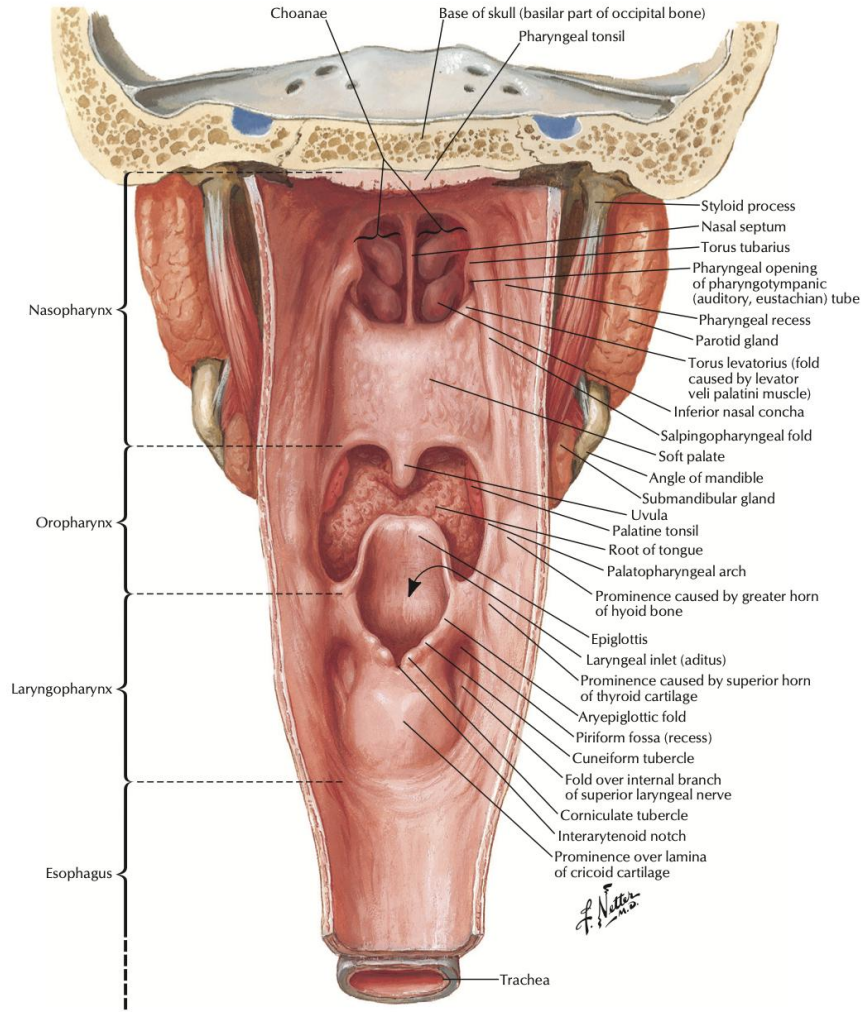
2.4. FARİNK

Farinks (yutak), hem solunum hem de sindirim sistemlerinin ortak geçiş yolunu oluşturan, kas ve mukozadan meydana gelen fibromüsküler bir kanaldır. Kafatası tabanından başlayarak alt sınırdaki altıncı servikal vertebra düzeyinde özofagusa devam eder. Ortalama uzunluğu 12–14 cm olup, posterior duvarı vertebral kolonla komşuluk gösterir. Farinks, önde burun, ağız ve larinks boşluklarıyla ilişkilidir; bu ilişkiler temel alınarak üç bölüme ayrılır: nazofarinks, orofarinks ve hipofarinks (11,13).

Farinksin kas yapısı, dışta sirküler diziliimli konstriktör kaslar (m. constrictor pharyngis superior, medius, inferior) ve içte longitudinal seyirli kaslar (m.

stylopharyngeus, m. palatopharyngeus, m. salpingopharyngeus) olmak üzere iki tabakadan oluşur. Bu kaslar, yutma refleksinin koordine edilmesinde görev alır. Farinksin innervasyonu, farinks pleksusu aracılığıyla sağlanır; bu pleksus n. glossopharyngeus (IX), n. vagus (X) ve sempatik liflerden oluşur. Damar yapısı esas olarak a. pharyngea ascendens, a. thyroidea superior ve a. palatina ascendens'in dallarıyla sağlanır; venöz dönüş vena pharyngea plexusuna olur (11,13).

Lenfatik drenaj bölgeye göre değişiklik gösterir. Nazofarinks lenfi, retropharyngeal ve derin servikal lenf nodlarına; orofarinks lenfi, jugulodigastrik düğüme; hipofarinks lenfi ise juguloomohyoid ve derin servikal zincire drene olur (11,13).



Şekil 4. Farinks anatomisi (13)

2.4.1. Nazofarinks

Nazofarinks, farinksin en üst bölümü olup, kafatası tabanında sfenoid kemiğin korpusu ile oksipital kemiğin basiler kısmı arasında yer alır. Önde koanalar aracılığıyla nazal kaviteyle bağlantılıdır. Yan duvarlarda östaki tüpü (tuba auditiva) açıklığı bulunur ve bu açıklığın etrafında torus tubarius yer alır. Nazofarinks mukozası, solunum epitelini olarak adlandırılan psödostratifye silyalı kolumnar epitel ile döşelidir. Waldeyer halkasının bir parçası olan faringeal tonsil (adenoid) burada yer alır. Nazofarinks mukozası, solunum epitelini oluşturan silindirik, silia ile kaplı epitel ve altındaki lamina propria ile karakterizedir. Faringeal tonsil bölgesi lenfoid dokular açısından zengindir. Submukozada seröz ve muköz tükürük bezleri bulunur (11,13).

2.4.2. Nazofarinks Kanseri

Nazofarinks kanseri, baş-boyun bölgesinin biyolojik olarak en özgün ve epidemiyolojik açıdan belirgin coğrafi dağılım gösteren malignitelerinden biridir. Tüm baş-boyun kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluştursa da Güneydoğu Asya, Güney Çin, Kuzey Afrika ve Arap Yarımadası'nda insidansı belirgin şekilde artmaktadır. Hastalık sıklıkla erkeklerde daha yüksek görülür ve iki tepe yaş dağılımı mevcuttur: adolesan-genç erişkin dönem ile 50 yaş üzeri dönem. Anatomik olarak nazofarinks, kafa tabanı, karotid kılıf, parafaringeal alan ve östaki tüpü ile komşu olması nedeniyle tümörün erken dönemde geniş lokal yayılım göstermesi mümkündür (73).

Nazofarinks epitelini, lenfoid stromayla zengin bir yapıya sahiptir ve bu histolojik özellik, özellikle non-keratinize skuamöz hücreli karsinomun gelişimi için uygun mikroçevre oluşturur. WHO sınıflandırmasına göre nazofarinks kanserleri keratinize SCC, non-keratinize diferansiye karsinom ve non-keratinize diferansiye olmayan alt tipler olarak ayrılır. Endemik bölgelerde en sık görülen alt tip non-keratinize diferansiye olmayan karsinomdur ve bu tümör genellikle EBV ile güçlü şekilde ilişkilidir. Keratinize karsinomlar ise daha çok sigara, alkol ve çevresel karsinojen maruziyeti ile bağlantılıdır (73).

Nazofarinks kanserinin etiyolojisinde genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve viral enfeksiyonların etkileşimi dikkati çeker. Özellikle EBV enfeksiyonu ile tümörün gelişimi arasındaki ilişki neredeyse nedensel düzeydedir. EBV DNA düzeylerinin plazma üzerinden ölçülmesi hem tanı hem de tedavi yanıtının izlenmesi açısından önemli bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (74). Diyetle nitrozamin alımı, tütülenmiş gıdalar ve genetik yatkınlık da risk faktörleri arasında yer alır (73).

Nazofarinks kanserinin klinik bulguları çoğu zaman sinsi seyirlidir. Östaki tüpünün tıkanmasına bağlı tek taraflı iletim tipi işitme kaybı ve otitis media en sık erken belirtiler arasındadır. Boyun metastazı ile başvuru oldukça yaygındır ve hastaların önemli bir kısmında tanı anında servikal lenf nodu tutulumu vardır. Baş ağrısı, kraniyal sinir felçleri, burun tıkanıklığı, epistaksis ve yüz uyuşması gibi semptomlar tümörün lokal ileri yayılımını gösterir (73).

Nazofarinks kanserlerinde yayılım paterni hem lenfatik hem de lokal invazyon yönünden belirgindir. Nazofarinks lenfatik olarak zengin bir bölgedir ve derin servikal lenf nodu zincirine metastaz eğilimi yüksektir. Retrofaringeal lenf nodları tutulumun ilk görüldüğü noktalardan biridir. Lokal invazyon sıklıkla parafaringeal boşluğa, pterigoid fossaya, orofarinkse, sinüs kavitesine ve kafa tabanına doğru ilerler. Perinöral invazyon özellikle trigeminal sinir dallarının tutulumu ile kendini gösterir (73,74).

Nazofarinks kanserinin tedavisi diğer baş-boyun bölgesi tümörlerinden önemli ölçüde farklılık gösterir; cerrahi tedavi çoğu zaman birincil yaklaşım değildir. Tümörün anatomik yerleşimi, erken dönemde yayılma eğilimi ve EBV ile ilişkili biyolojik davranış nedeniyle birincil tedavi seçeneği radyoterapi veya kemoradyoterapidir. İleri evre hastalıkta eş zamanlı cisplatin bazlı kemoradyoterapi standart tedavi yaklaşımıdır. İmmünoterapi özellikle tekrarlayan veya metastatik hastalıkta umut vadeden seçeneklerden biridir. EBV ilişkili tümörlerde PD-1/PD-L1 ekseninin belirgin aktivasyonu ve immün mikroçevrenin baskılanmış yapısı bu tedavilere duyarlılığın temelini oluşturur (74).

Nazofarinks kanserinde prognozu belirleyen ana faktörler tümör evresi, EBV DNA düzeyi, lenf nodu metastazının yaygınlığı ve kraniyal sinir tutulumu varlığıdır. Erken evre hastalıkta sağkalım oldukça yüksektir; ancak ileri evrelerde uzak metastaz ve nüks oranları artar. Özellikle kemik, akciğer ve karaciğer metastazları en sık görülen uzak yayılım noktalarıdır. Moleküler düzeyde nazofarinks kanserleri EBV ile ilişkili gen ekspresyon değişiklikleri, PD-L1 yüksek ekspresyonu, DNA metilasyon bozuklukları ve PI3K/AKT yolak aktivasyonu gibi biyolojik alt yapılara sahiptir. Bu moleküler özellikler hem tümörün biyolojik davranışını hem de tedaviye yanıtı belirleyebilecek önemli parametrelerdir. Günümüzde EBV DNA düzeyleri, dolaşımdaki tümör DNA'sı ve immün mikroçevre profili, hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine önemli araştırma alanları arasında yer almaktadır (73,74).

Nazofarinks kanseri, tanı ve tedavisinde multidisipliner yaklaşım gerektiren bir malignitedir. Hastalığın erken tanısı, EBV biyobelirteçlerinin etkin kullanımı, radyoterapi tekniklerinin gelişimi ve sistemik tedavide yeni ajanların kullanımı sağkalımı belirgin biçimde iyileştirmiştir. Bununla birlikte agresif biyolojik davranışı olan alt tiplerde tedavi başarısı hâlâ sınırlıdır ve yeni moleküler hedeflerin belirlenmesi önemini korumaktadır (73,74).

Erken evre (T1–T2, N0–N1) hastalıkta tek başına radyoterapi yüksek kür oranlarına sahiptir. Lokal kontrol oranlarının yüzde 90'ın üzerinde olması nedeniyle bu grupta adjuvan tedavi çoğu zaman gerekli değildir. Buna karşılık ileri evre tümörlerde (T3–T4 veya N2–N3) eş zamanlı kemoradyoterapi standart tedavi yaklaşımıdır. Cisplatin bazlı eş zamanlı kemoterapi, radyoterapinin etkisini artırarak hem lokal-bölgesel kontrolü hem de sağkalımı belirgin şekilde iyileştirmiştir. Küratif tedavi amacıyla uygulanan eş zamanlı kemoradyoterapinin ardından yüksek riskli hastalarda konsolidasyon kemoterapisi tartışılrsa da bu yaklaşım halen net bir standart hâline gelmemiştir (73).

2.4.3. Nazofarinks Kanseri Evreleme

Tablo 13. Nazofarinks kanseri T evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

T Sınıfı	Tanım
T1	Tümör nazofarinks ile sınırlı veya orafarinkse uzanımlı ve/veya parafarengeal ilişkisi olmadan nazal kaviteye uzanımlı
T2	Tümör parafarengeal alana uzanımlı veya medial pterygoid, lateral pterygoid ve/veya prevertebral kaslara infiltrate
T3	Tümör kafa tabanı kemik yapılarını, servikal vertebra, pterygoid yapılar ve/veya paranasal sinüslere infiltrate
T4	Tümör aşağıdaki yapılardan herhangi birinde: • intrakranial uzanımlı, • kranial sinirlerin klinik ve/veya radyolojik olarak kesin tutulumu • hipofarinks, • orbita (inferior orbital fissür dahil), • parotis lateral pterygoid kasın anterolateral sınırının ötesine infiltrate

Tablo 14. Nazofarinks kanseri N evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

N Sınıfı	Tanım
N0	Lenf nodu yok
N1	Unilateral servikal lenf nodu metastazı ve/veya unilateral ya da bilateral retrofarengeal lenf nodu metastazı, en büyük boyutu 6 cm veya daha küçük olan, krikoid kıkırdağın kaudal (alt) sınırının üzerinde yerleşimli, ve ileri düzeyde klinik/radyolojik ektranodal yayılım (ENE) bulunmayan durum*
N2	Bilateral servikal lenf nodu metastazı bulunan, en büyük boyutu 6 cm veya daha küçük, krikoid kıkırdağın kaudal sınırının üzerinde yerleşimli, ve ileri düzeyde klinik veya radyolojik ektranodal yayılım (ENE) bulunmayan durum*
N3	En büyük boyutu 6 cm'den büyük servikal lenf nodu metastazı veya krikoid kıkırdağın kaudal sınırının altına uzanım İleri düzeyde klinik veya radyolojik ektranodal yayılım (İENE) varlığı.

Not: Radyolojik ektranodal yayılım (İENE): örn: sternokleidomastoid kas, juguler ven veya karotis invazyonu gibi

Tablo 15. Nazofarinks kanseri M evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

M Sınıfı	Tanım
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var M1a Bir veya daha fazla organda üç veya daha az lezyon içeren uzak metastaz. M1b Bir veya daha fazla organda üçten fazla lezyon içeren uzak metastaz.

Tablo 16. Nazofarinks kanseri evreleri AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1, T2	N0	M0
Stage IB	T0, T1, T2	N1	M0
Stage II	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1,N2	M0
Stage III	T4	Any N	M0
	Any T	N3	M0
Stage IVA	Any T	Any N	M1a
Stage IVB	Any T	Any N	M1b

2.4.4. Orofarinks

Orofaringeal bölge, yumuşak damak seviyesinden başlayarak epiglottis üst sınırına kadar uzanır. Lateral duvarlar tonsilla palatina, fossa tonsillaris ve posterior lateral pharyngeal duvar ile sınırlıdır. Ön kısmında ağız boşluğu ile isthmus faucium aracılığıyla bağlantılıdır. Dil kökü orofarinkse dahil edilir (11). Orofaringeal mukozanın çoğu non-keratinize çok katlı yassı epitel ile kaplıdır. Tonsilla palatina ve lingual tonsil, yoğun lenfoid doku içerir ve immun yanıtta rol oynar (75).

2.4.5. Orofarinks Kanseri

Orofarinks SCC güncel yaklaşımda iki ana biyolojik gruba ayrılmaktadır: HPV ilişkili (HPV pozitif, genellikle p16 pozitif) ve klasik karsinojenlere bağlı HPV negatif tümörler. Bu ayrım, yalnızca etyolojik faktörleri değil, aynı zamanda tümörün moleküler profilini, tedaviye yanıtını ve prognozunu da belirgin biçimde etkilemektedir (76,77).

HPV pozitif orofarinks kanserlerinde moleküler biyoloji, yüksek riskli HPV tiplerinin – çoğunlukla HPV-16 – epitel hücrelerine persistan infeksiyonu ile şekillenmektedir. Viral E6 ve E7 onkoproteinleri p53 ve Rb gibi temel tümör baskılayıcı proteinleri fonksiyon dışı bırakarak hücre döngüsünün kontrolünü bozar, apoptozu engeller ve genomik instabiliteye yol açar. Bu nedenle HPV pozitif tümörlerde TP53 mutasyonu sıklığı, HPV negatif tümörlere kıyasla daha düşüktür; p53 baskılanması çoğunlukla fonksiyonel (viral) mekanizmalar üzerinden gerçekleşir. p16 aşırı ekspresyonu, Rb yolunun inaktivasyonuna sekonder gelişen kompensatuvar bir

yanıt olduğundan HPV ilişkili orofarinks kanserlerinde tipik bir immünohistokimyasal belirteç olarak kullanılmaktadır. HPV pozitif tümörlerin genomik profili incelendiğinde, PIK3CA mutasyonları, TRAF3 delesyonları ve bazı DNA tamir genlerindeki değişiklikler dikkat çekmekte; buna karşın klasik karsinojen ilişkili TP53, CDKN2A ve NOTCH1 mutasyonları daha arka planda kalmaktadır (76,77).

HPV negatif orofarinks kanserleri ise çoğunlukla uzun süreli sigara ve alkol maruziyetine bağlı karsinogenez üzerinden gelişir. Bu tümörlerde karsinojen maruziyetine bağlı direkt DNA hasarı sonucu TP53 mutasyonları çok daha yüksek oranda görülür ve p53'ün mutant, stabil formu immünohistokimyasal olarak sıkça pozitif saptanır. CDKN2A (p16) delesyonu veya promotor metilasyonu, hücre döngüsü kontrolünün kaybında önemli rol oynar; EGFR amplifikasyonu ve aşırı ekspresyonu da proliferatif sinyal yollarını aktive eden temel mekanizmalardandır. HPV negatif tümörlerde ayrıca NOTCH1, FAT1 ve diğer farklılaşma/adezyon genlerinde bozukluklar bildirilmiş olup, bunlar daha agresif bir fenotip ve tedaviye direnç ile ilişkilidir. Genel olarak HPV negatif orofarinks kanserleri, mutasyon yükü yüksek, karsinojen ilişkili klasik baş-boyun SCC'lerine benzer bir moleküler spektrum sergiler (76,77).

Prognostik açıdan bakıldığında, HPV durumu orofarinks kanserlerinde en güçlü belirleyici faktörlerden biridir. Ang ve ark.'nın çok merkezli randomize serisinde HPV pozitif hastalarda üç yıllık genel sağkalım oranı yaklaşık %82 iken, HPV negatif hastalarda bu oran %57 olarak bildirilmiş ve HPV pozitifliğinin, evre, yaş, nodal durum ve sigara yükü gibi faktörler düzeltildikten sonra bile ölüm riskini yaklaşık %58 oranında azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada sigara paket-yıl öyküsü arttıkça HPV pozitif hastalarda bile sağkalımın anlamlı olarak kötüleştiği, yani HPV pozitif grubun homojen bir "iyi prognozlu" kitle olmadığı vurgulanmıştır(78). HPV negatif tümörlerde ise ileri T ve N evresi, yoğun sigara/alkol öyküsü, TP53 mutasyonu ve yüksek EGFR ekspresyonu sınırlı lokal-bölgesel kontrol ve düşük sağkalım ile ilişkilidir (77,78). Bu belirgin prognostik ayrım, evrelemede HPV ilişkili orofarinks kanserleri için p16 temelli ayrı bir evreleme sistemi tanımlanmasına yol açmıştır; böylece HPV pozitif tümörler aynı anatomik yayılım düzeyinde HPV negatif tümörlere göre daha düşük prognostik evrelere yerleştirilmiştir (77).

Tedavi yaklaşımları açısından hem HPV pozitif hem HPV negatif orofarinks kanserlerinde temel küratif modalite, lokorejyonel kontrolü sağlayan radyoterapi veya kemoradyoterapidir; cerrahi (özellikle transoral robotik cerrahi) seçilmiş olgularda alternatif veya tamamlayıcı bir seçenek olarak kullanılmaktadır (77). HPV negatif tümörlerde, klasik olarak yüksek doz radyoterapiyle birlikte platin bazlı eş zamanlı kemoterapi (cisplatin) standart yaklaşım olmaya devam etmektedir; bu grupta agresif biyolojik davranış ve daha kötü prognoz nedeniyle tedavi yoğunluğunu azaltmaya yönelik girişimler sınırlı kalmaktadır (2). HPV pozitif orofarinks kanserlerinde ise radyoterapi ve kemoterapiye belirgin duyarlılık, yüksek sağkalım oranları ve hastaların görece genç yaşta olması nedeniyle tedavi de-eskalasyon stratejileri yoğun biçimde araştırılmaktadır. Ancak son sistematik derleme ve meta-analizler, evrensel ve geniş hasta gruplarına uygulanan de-eskalasyon protokollerinin – özellikle cisplatinin tamamen çıkarıldığı veya radyoterapi dozunun anlamlı azaltıldığı kurgularda – genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımı olumsuz etkileyebildiğini ve lokorejyonel kontrol kaybına yol açabildiğini göstermiştir (76,77). Bu nedenle güncel görüş, HPV pozitif orofarinks kanserinde de-eskalasyonun ancak çok iyi seçilmiş düşük riskli alt gruplarda ve klinik çalışma çerçevesinde uygulanması, rutin pratiğe “genel de-eskalasyon” yaklaşımının ise dikkatle yaklaşılması yönündedir (76,78).

HPV pozitif ve HPV negatif orofarinks kanserleri; moleküler biyoloji, prognoz ve tedavi yanıtı açısından birbirinden ayrılan iki farklı hastalık grubunu temsil etmektedir. HPV pozitif tümörler viral onkogen aracılı p53/Rb yolağı inaktivasyonu, nispeten farklı bir mutasyon spektrumu, daha iyi sağkalım ve potansiyel de-eskalasyon olasılığı ile karakterize iken; HPV negatif tümörler karsinojen ilişkili yüksek mutasyon yükü, TP53 ve CDKN2A kaybı, EGFR aktivasyonu ve belirgin daha kötü prognoz ile seyretmektedir. Bu farklılıkların doğru şekilde tanımlanması hem evreleme hem de tedavi planlamasında biyolojik risk tabakalandırmasının temelini oluşturmaktadır (76–78).

2.4.6. Orofarinks Kanseri Evrelemesi

Tablo 17. Hpv (+) Orofarinks kanseri T evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

T EVRELEMESİ	
T - Primer tümör	
cT0	Primer tümör bulunmamakla birlikte p16 pozitif (HPV ilişkili) servikal lenf nodu metastazı mevcuttur.
cT1	Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha azdır*
cT2	Tümörün en büyük boyutu 2 cm'den fazla ancak 4 cm'den fazla değildir.
cT3	Tümörün en büyük boyutu 4 cm'den fazladır veya epiglotun lingual yüzeyine uzanım göstermektedir.
cT4	Tümör şu yapılardan herhangi birini invaze ediyorsa: larinks**, dilin derin/ekstrinsik kasları, medial veya lateral pterigoid kas, sert damak, mandibula, pterigoid plaklar, nazofarinks, kafa tabanı veya karotid arterin kılıfını sarması.
*Tonsil kripleri ve lingual tonsilin anatomik yapısı nedeniyle bazal membran eksiktir; bu nedenle karsinoma in situ tanımlanmaz.	
**Dil kökü ve vallekuladan köken alan primer tümörlerin epiglotun lingual yüzeyine mukozal uzanımı, larinks invazyonu olarak kabul edilmez.	

Tablo 18. Hpv (+) Orofarinks kanseri klinik N evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

N EVRELEMESİ	
cNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
cN1	Aynı taraftaki (ipsilateral) lenf nodlarında metastaz vardır; tümü en büyük boyutu 6 cm veya daha küçüktür ve görüntüleme ile saptanan ve/veya klinik olarak belirgin ektranodal yayılım (ENE) yoktur.
cN2	İpsilateral lenf nodlarında metastaz vardır; tümü en büyük boyutu 6 cm veya daha küçüktür, ancak görüntüleme ile saptanan ve/veya klinik olarak belirgin ektranodal yayılım (ENE) mevcuttur* veya Karşı tarafta (kontralateral) veya iki taraflı lenf nodlarında metastaz vardır; tümü en büyük boyutu 6 cm veya daha küçüktür ve görüntüleme ile saptanan ve/veya klinik olarak belirgin ektranodal yayılım (ENE) yoktur.
cN3	Lenf nodlarında en büyük boyutu 6 cm'den büyük metastaz vardır veya Kontralateral veya iki taraflı lenf nodlarında, görüntüleme ile saptanan ve/veya klinik olarak belirgin ektranodal yayılım (ENE) mevcuttur.
*Görüntüleme ile saptanan ektranodal yayılım (iENE) uygun morfolojik görüntüleme yöntemlerinde, bir lenf nodunun kapsülünü aşarak perinodal yağ dokusuna veya komşu dokulara (örneğin cilt, kas veya nörovasküler yapılara) invazyon gösteren açık ve belirgin radyolojik bulgular anlamına gelir. Ayrıca, koalesan nodal kitle olarak adlandırılan durumda, birbirine komşu ≥2 lenf nodu kapsüllerini ve aralarındaki doku planlarını kaybederek tek, bütünleşmiş bir yapı haline gelir — bu da iENE varlığı olarak değerlendirilir.	

Tablo 19. Hpv (+) Orofarinks kanseri patolojik N evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

N EVRELEMESİ

pNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN1	1–4 lenf nodunda metastaz vardır, ancak belirgin patolojik ektranodal yayılım (pENE) yoktur. pN1a 1 lenf nodunda metastaz vardır, belirgin patolojik ektranodal yayılım yoktur. pN1b 2–4 lenf nodunda metastaz vardır, belirgin patolojik ektranodal yayılım yoktur.
pN2	1–4 lenf nodunda belirgin patolojik ektranodal yayılım (pENE) vardır veya 4'ten fazla lenf nodunda metastaz vardır, ancak belirgin patolojik ektranodal yayılım yoktur.
pN3	4'ten fazla lenf nodunda metastaz vardır ve belirgin patolojik ektranodal yayılım mevcuttur.

Patolojik ektranodal yayılım (pENE) tanısı yalnızca, lenf nodu kapsülü içinde bulunan tümörün kapsülün tüm kalınlığını aşarak çevre bağ dokusuna geçtiği durumlarda konulmalıdır. Bu geçiş stromal reaksiyon (örneğin fibrozis veya inflamasyon) varlığıyla birlikte olabilir ya da olmayabilir.

Tablo 20. Hpv (+) Oropharinks kanseri M evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

M EVRELEMESİ	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 21. Hpv (+) Oropharinks kanseri klinik evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

Stage I	T0, T1, T2	N0, N1	M0
Stage II	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Stage III	Any T	N3	M0
	T4	Any N	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Tablo 22. Hpv (+) Oropharinks kanseri patolojik evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

Stage I	T0, T1, T2	N0, N1a, N1b	M0
Stage II	T0, T1, T2	N2, N3	M0
	T3	N0, N1a, N1b, N2	M0
Stage III	T3	N3	M0
	T4	Any N	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Tablo 23. Hpv (-) Oropharinks kanseri T evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

T Sınıfı	Tanım
T1	Tümör ≤2 cm
T2	Tümör >2 cm ve ≤4 cm
T3	Tümör >4 cm veya lingual yüz yumuşak damak, tonsiller fossa veya farinks duvarına yayılım
T4a	Larinks, derin dil kasları, medial pterygoid, sert damak veya mandibulaya invazyon
T4b	Lateral pterygoid, pterygoid plak, prevertebral fasya veya karotis arter invazyonu (rezektabil olmayan hastalık)

Tablo 24. Hpv (-) Oropharinks kanseri N evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

N Sınıfı	Tanım
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	Tek taraflı, ≤3 cm metastatik lenf nodu
N2a	Tek taraflı >3 cm ve ≤6 cm metastatik lenf nodu
N2b	Aynı tarafta çoklu, hepsi ≤6 cm metastatik lenf nodları
N2c	Karşı/iki taraf metastatik lenf nodları, hepsi ≤6 cm
N3	>6 cm metastatik lenf nodu

Tablo 25. Hpv (-) Oropharinks kanseri M evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

M Sınıfı	Tanım
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 26. Hpv (-) Oropharinks kanseri evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

Evre	Tanım
Evre I	T1, N0, M0
Evre II	T2, N0, M0 veya T1–T2, N1, M0
Evre III	T3, N0–N1, M0 veya T1–T3, N2, M0
Evre IVA	T4a, herhangi N, M0 veya T1–T4a, N2, M0
Evre IVB	T4b, herhangi N, M0 veya herhangi T, N3, M0
Evre IVC	Herhangi T, herhangi N, M1

2.4.7. Hipofarinks

Hipofarinks, epiglottis üst sınırından altıncı servikal vertebra hizasında özofagusla devam eden aerodigestif yol segmentidir. Lateral duvarlar piriform sinüsler, posterior duvar prevertebral fasyayla, anterior kısmı ise larinksle komşudur. En önemli anatomik yapılarından biri, gıda geçişinde rol oynayan piriform sinüslerdir. Bu sinüslerin tabanı ve duvarları, cerrahi ve endoskopik girişimlerde klinik önem taşır. Hipofarinks mukozası, non-keratinize çok katlı yassı epitel ile kaplıdır. Lamina propria ve submukozada seröz/muköz tükürük bezleri bulunur. Bölge, ayrıca küçük lenfoid folliküller içerir (11).

2.4.8. Hipofarinks Kanserleri

Hipofarinks kanserleri farinks lümeninin piriform sinüs, posterior farinks duvarı ve postkrikoid bölgesinden köken alan, baş ve boyun bölgesinin prognozu en kötü malignitelerinden biridir. Tüm baş-boyun kanserleri arasında nispeten nadir görülmekle birlikte, tanı anında çoğu zaman ileri evrede saptanmaları ve yüksek metastatik potansiyel göstermeleri nedeniyle klinik açıdan zorlu bir hastalık grubunu temsil eder (77).

Hipofarinks kanserlerinin etyolojisinde en önemli risk faktörleri uzun süreli sigara ve alkol kullanımıdır; bu iki karsinojenin birlikte maruziyeti sinerjik bir etki oluşturarak malign transformasyon riskini belirgin biçimde artırır. Düşük sosyoekonomik düzey, kötü beslenme alışkanlıkları, demir eksikliği ve özellikle postkrikoid bölge tümörlerinde Plummer–Vinson sendromu gibi predispozan durumlar da risk artışında rol oynar. HPV pozitif orofarinks kanserlerine kıyasla hipofarinks bölgesinde HPV ilişkisi sınırlı olup, viral etyoloji klinik pratiğe yansıyan belirleyici bir faktör değildir (79).

Histopatolojik olarak hipofarinks kanserlerinin büyük çoğunluğu SCC'dir. Keratinize ve non-keratinize alt tipler sık olmakla birlikte, bazaloid varyant gibi daha agresif tutulum paternleri de görülebilir. Tümörlerin çoğu submukozal yayılım ve geniş infiltrasyon eğilimi gösterir; piriform sinüs tümörlerinde larinks, parafarengeal

boşluk ve prevertebral fasya invazyonu sık karşılaşılan bulgulardır. Bu anatomik özellikler hem tanıyı hem de tedavi planlamasını zorlaştırır (79).

Hipofarinks kanserlerinde yayılım paterni agresiftir. Bölgenin zengin lenfatik ağı nedeniyle tanı anında hastaların %60–80’inde servikal lenf nodu metastazı saptanır. Özellikle piriform sinüs tümörlerinde derin boyun zincirlerine yayılım ve bilateral nodal metastaz olasılığı yüksektir. Hematolojik metastaz açısından akciğer en sık etkilenendir; bunu karaciğer ve kemik takip eder. Submukozal ve uzun segmentli yayılım nedeniyle tümörün gerçek sınırlarının belirlenmesi güçtür ve bu durum tedavi başarısını etkileyen temel sorunlardan biridir (79).

Klinik semptomlar erken dönemde nonspesifik olup disfaji, odinofaji, kilo kaybı, kronik boğaz ağrısı, ses kısıklığı ve boyunda kitle ile ortaya çıkar. Hastaların çoğu geç dönemde başvurduğu için T3–T4 tümörler ve N (+) hastalık oranı oldukça yüksektir. Larinks fonksiyonlarına yakınlığı nedeniyle aspirasyon riski, solunum sıkıntısı ve beslenme problemleri hastalık seyrinde sık karşımıza çıkar (80).

Moleküler biyolojik açıdan hipofarinks kanserleri klasik baş-boyun SCC’lerin genetik spektrumuna benzerlik gösterir. En sık TP53 mutasyonları, CDKN2A (p16) kaybı veya promotor metilasyonu, EGFR amplifikasyonu ve NOTCH1 yolak bozuklukları bildirilmiştir. Ayrıca PI3K/AKT/mTOR sinyal aktivasyonu, hipofarinks tümörlerinde tedaviye direnç ve invaziv biyoloji ile ilişkilendirilmiştir. HPV pozitif orofarinks tümörlerinin aksine, viral onkogen aracılı p53/Rb inaktivasyonu hipofarinks kanserlerinde belirgin değildir ve bu nedenle p16 pozitiflik prognostik bir belirteç olarak kabul edilmez (80).

Hipofarinks kanserlerinin prognozu baş-boyun maligniteleri içinde en kötü olanlardandır. Bir derlemede beş yıllık sağkalım oranları %20–40 arasında bildirilmektedir. İleri evrede tanı, yüksek nodal metastaz oranı, derin invazyon ve hızlı biyolojik progresyon kötü prognozu belirleyen temel faktörlerdir. Lokal nüks ve uzak metastaz riskinin yüksek olması hastalığın agresif doğasını daha da belirginleştirir (80).

Tedavi yaklaşımı hastalığın evresi, tümörün anatomik yayılımı ve hastanın fonksiyonel durumu göz önünde bulundurularak bireyselleştirilir. Lokal ileri hastalıkta kemoradyoterapi organ koruyucu bir seçenek olmakla birlikte, hipofarinks tümörlerinde bu yaklaşımın başarısı diğer üst aerodigestif sistem tümörlerine göre daha düşüktür. Bu nedenle postkrikoid ve ileri piriform sinüs tutulumunda total larenjektomi ve parsiyel farenjektomi içeren cerrahi tedavi gündeme gelir. Cerrahi sonrası rekonstrüksiyon serbest flepler veya bölgesel flepler ile sağlanabilir. Rekürren veya metastatik hastalıkta platin bazlı kemoterapi rejimleri, taksanlar ve son dönemde immün kontrol noktası inhibitörleri kullanılmakta olup, PD-1 inhibitörlerinin ileri evre baş-boyun kanserlerinde sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (81).

2.4.9. Hipofarinks Kanseri Evreleme

Tablo 27. Hipofarinks kanseri T evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

T Sınıfı	Tanım
T1	Tümör piriform sinüs, postkrikoid alan veya posterior farinks duvarı ile sınırlıdır ve ≤ 2 cm'dir
T2	Tümör >2 cm ve ≤ 4 cm veya birden fazla hipofarinks alt bölgesine yayılmıştır
T3	Tümör >4 cm veya fiksasyon yapmadan vokal kordlara uzanmıştır ya da paraglottik alana yayılmıştır
T4a	Kıkırdak invazyonu, tiroid veya krikoid kıkırdakların tutulumu; tiroid bezi, özofagus veya merkezi kompartman yumuşak dokuya invazyon
T4b	Prevertebral fasya invazyonu, mediastene uzanım veya karotid arterin sarılması (rezektabil olmayan hastalık)

Tablo 28. Hipofarinks kanseri N evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

N Sınıfı	Tanım
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	Tek taraflı, ≤ 3 cm metastatik lenf nodu
N2a	Tek taraflı, >3 cm ve ≤ 6 cm lenf nodu
N2b	Aynı tarafta çoklu lenf nodları, hepsi ≤ 6 cm
N2c	Karşı veya iki taraflı lenf nodları, hepsi ≤ 6 cm
N3	>6 cm metastatik lenf nodu

Not: Hipofarinks kanserlerinde nodal metastaz oranı yüksek olduğundan N sınıflaması prognozda belirleyicidir.

Tablo 29. Hipofarinks kanseri M evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

M Sınıfı	Tanım
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 30. Hipofarinks kanseri evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

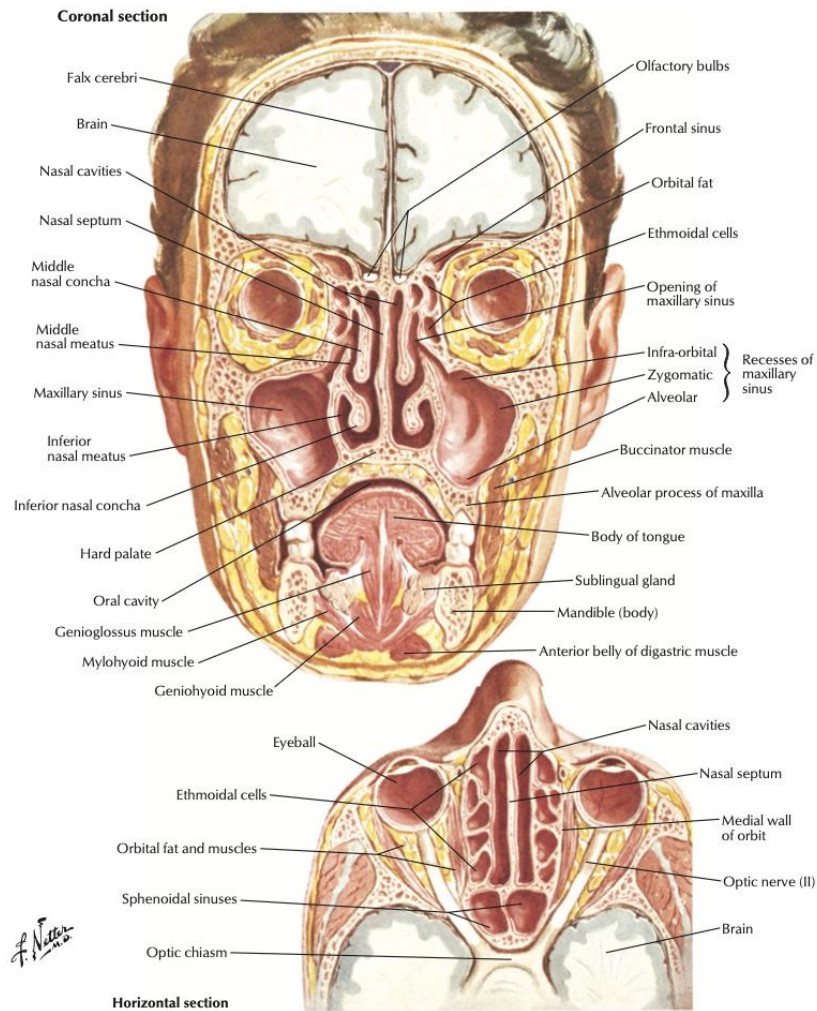
Evre	Tanım
Evre I	T1, N0, M0
Evre II	T2, N0–N1, M0
Evre III	T3, N0–N1, M0
Evre IVA	T4a, herhangi N, M0 veya T1–T4a, N2, M0
Evre IVB	T4b, herhangi N, M0 veya herhangi T, N3, M0
Evre IVC	Herhangi T, herhangi N, M1

2.5. PARANAZAL BÖLGE

Paranasal sinüsler, burun boşluğu ile bağlantılı, hava ile dolu kemik boşlukları olup; frontal, etmoid, sfenoid ve maksiller sinüslerden oluşur. Bu yapılar, solunum yollarının bir uzantısı olarak görev yapar ve burun boşluğunun hacmini, ses rezonansını ve kraniyal kemiklerin ağırlığını etkileyen önemli anatomik yapılardır (11). Maksiller sinüs en büyük paranasal sinüs olup, piramit şeklindedir ve korpus maksilla içinde yer alır. Tabanı burun boşluğuna, apeksi zigomatik kemiğe, tavanı orbita tabanına, tabanı ise alveoler prosese komşudur. Drenajı orta meatusa açılan ostium aracılığıyla gerçekleşir. Anatomik konumu nedeniyle diş kökleri, orbita ve nazal kavite ile yakın ilişkisi vardır; bu durum enfeksiyonların ve tümörlerin komşu yapılara kolayca yayılmasına neden olabilir. Frontal sinüs frontal kemiğin iç kısmında yer alır ve genellikle iki asimetric boşluktan oluşur. Drenajı nasofrontal kanal aracılığıyla orta meatusa olur. Anatomik varyasyonları sık görülür; bu nedenle cerrahi girişimlerde dikkatli değerlendirme gerektirir. Etmoid sinüsler 10–15 küçük hücre grubundan oluşur ve ön, orta ve arka etmoid hücreler olarak sınıflandırılır. Bu hücreler lamina papiracea'ya komşu olup, orbita ile yakın anatomik ilişki gösterir. Sfenoid sinüs sfenoid kemiğin gövdesinde, optik sinir ve internal karotid arterin yakınında yer alır. Bu bölgenin cerrahi girişimleri nörovasküler yapılara olan yakınlığı nedeniyle yüksek risk taşır. Paranasal sinüslerin mukozası psödostratifiye silyalı kolumnar epitel ile döşelidir ve mukoza altı bağ dokusu içinde serömüköz bezler yer alır. Bu yapı,

mukosiliyer temizleme mekanizmasını sağlar. Sinüslerin drenaj yolları, özellikle orta meatus bölgesinde dar geçitlerden oluştuğu için enfeksiyon ve obstrüksiyonlara yatkındır (11,13).

Vasküler ve sinirsel yapılar açısından, paranasal sinüslerin arteriyel beslenmesi başlıca a. maxillaris'in dallarıyla (özellikle a. sphenopalatina ve a. infraorbitalis) sağlanır. Venöz drenaj v. ophthalmica ve pterigoid pleksus aracılığıyla olur. Sinirsel innervasyon n. trigeminus'un (V) oftalmik (V1) ve maksiller (V2) dallarıyla sağlanır. Lenfatik drenaj genellikle submandibular, retropharyngeal ve derin servikal lenf nodlarına yönelir (13).



Şekil 5. Paranasal sinüs anatomisi (13)

2.5.1. Paranasal Tümörler

Nazal ve paranasal sinüs tümörleri, baş-boyun bölgesinin en heterojen ve klinik olarak en zorlu maligniteleri arasında yer almakta olup, anatomik bölgenin karmaşık yapısı, geç belirti vermesi ve yoğun komşuluk ilişkileri nedeniyle sıklıkla ileri evrede tanı almaktadır (82). Bu tümörlerin davranışı; primer yerleşim bölgesi, histopatolojik alt tip, moleküler özellikler ve tümörün lokal yayılım paternleri tarafından belirlenmektedir. Maksiller sinüs tümörlerinde T kategorisi mukozaya sınırlı lezyonlardan orbita, yüz cildi, pterigoid plaklar, retromaksiller boşluk ve kafa tabanına invazyon gösteren ileri evre lezyonlara kadar geniş bir spektrumu tanımlar. Etmoid sinüs tümörlerinde ise kribriform plate ve kafa tabanı tutulumu prognostik açıdan belirleyici olup erken evre ile ileri evre arasında keskin bir ayrım oluşturur.

Nazal ve paranasal sinüs tümörlerinin yayılım paterni, bölgenin anatomik ve fonksiyonel özellikleri nedeniyle oldukça kompleks bir yapı göstermektedir. Maksiller sinüs tümörleri genellikle anterior duvarı aşarak yumuşak dokuya, inferior yönde alveoler bölgeye, posterior yönde pterigoid fossaya ve superior yönde orbita tabanına ilerleyebilir (83). Etmoid sinüs tümörlerinde lamina papirasea tutulumu ile orbita medial duvar invazyonu sık görülür ve orbital yayılım, gerek cerrahi planlamayı gerekse prognozu doğrudan etkiler (83). Kribriform plate tutulumu tümörün anterior kafa tabanına geçişini kolaylaştırarak intrakraniyal yayılım riskini artırır. Sfenoid sinüs ve nazal kavite kaynaklı tümörlerde kavernoöz sinüs, klivus ve optik kanal tutulumu daha sık görülebilmektedir. Lenfatik yayılım paranasal sinüs malignitelerinde histolojik tipe bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte, skuamöz hücreli karsinom ve sinonazal undifferentiated karsinomda servikal metastaz olasılığı daha yüksektir (84).

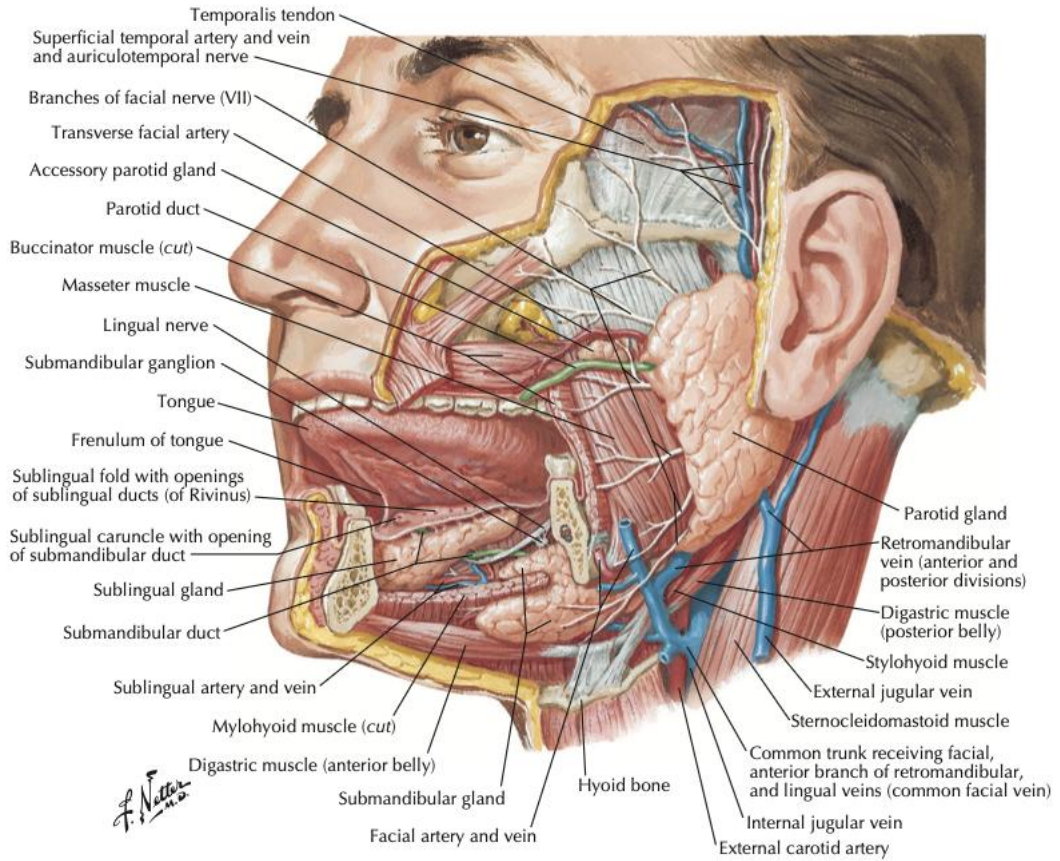
Prognostik faktörler incelendiğinde, tümörün primer yerleşimi, ileri T kategorisi, orbital veya kafa tabanı invazyonu, PNI, LVI ve cerrahi sınır pozitifliği en belirleyici klinik parametreler olarak öne çıkmaktadır (84). Orbital invazyon özellikle maksiller ve etmoid sinüs kaynaklı tümörlerde kötü prognozla ilişkilidir ve rezektabilite oranlarını düşürmektedir. Kribriform plate ve dura tutulumu da yüksek lokal nüks riski ile ilişkili olup genellikle multimodal tedavi yaklaşımı gerektirir.

Histopatolojik alt tipin prognostik değerinin yüksek olduğu bilinmektedir; adenoid kistik karsinom gibi düşük proliferasyon indeksine sahip tümörler uzun dönemde perinöral yayılım ve geç metastazlarla karakterize olurken, sinonazal undifferentiated karsinom, yüksek dereceli nöroendokrin karsinom ve kötü diferansiye SCC hızlı progresyon ve erken mortalite ile ilişkilidir (84).

Moleküler ve genetik düzeyde bakıldığında sinonazal maligniteler oldukça heterojen bir profile sahiptir. Skuamöz hücreli karsinomlarda TP53 mutasyonları, CDKN2A delesyonu ve PI3K/AKT yolak aktivasyonu sık görülmekte olup tümör agresivitesi ile ilişkilidir (84). Sinonazal inverted papillom ve ilişkili karsinomlarda EGFR mutasyonları, özellikle L858R ve exon 20 insersiyonları karakteristiktir (84). Adenoid kistik karsinomlarda MYB–NFIB ve MYBL1 füzyonları karakteristik genetik değişiklikler arasında yer almaktadır (85). SMARCB1/INI1 kaybı ile karakterize sinonazal karsinomlar, agresif klinik gidiş ve belirgin moleküler farklılıklarla tanımlanan ayrı bir tümör grubudur (86). Bunun yanında IDH2 R172 mutasyonları sinonazal undifferentiated karsinom ve özel bazı nöroendokrin varyantlarda ayırt edici moleküler imzalar arasında yer almaktadır. MSI/MMR bozuklukları sinonazal tümörlerde nadir olmakla birlikte, yüksek dereceli tümörlerin bir kısmında MMR proteini kaybı bildirilmiştir ve immünoterapi yanıtı açısından potansiyel bir biyolojik belirteç olarak değerlendirilmektedir (85).

2.6. TÜKÜRÜK BEZLERİ

Tükürük bezleri (glandulae salivariae), ağız boşluğu epitelini nemli tutarak oral homeostazın sürdürülmesini sağlayan, sindirimin ilk basamağında rol oynayan ve lokal immün yanıtın bir parçası olarak fonksiyon gören ekzokrin bezlerdir. Anatomi açısından majör (büyük) ve minör (küçük) tükrük bezleri olmak üzere iki ana gruba ayrılır (11).



Şekil 6. Tükürük bezleri anatomisi (13)

Parotis bezi en büyük majör tükürük bezi olup ortalama 15–30 g ağırlığındadır. Kulak önünde, mandibula ramusunun yüzeyinde ve m. masseter’in üst kısmında yer alır. Ductus parotideus (Stensen kanalı) m. masseter üzerinden geçerek m. buccinator’u delip ikinci üst molar diş hizasında vestibulum oris’e açılır. Sekresyonu tamamen seröz karakterdedir. Parotis bezinde yüz sinirinin (n. facialis) dalları karmaşık bir pleksus oluşturur; bu nedenle cerrahi açıdan büyük önem taşır (87).

Submandibuler bez ortalama 10–15 g ağırlığında olup mandibulanın iç yüzündeki fossa submandibularis’te lokalizedir. Ductus submandibularis (Wharton kanalı) ağız tabanında caruncula sublingualis’e açılır. Sekresyonu mükoseröz nitelikte olup seröz komponent baskındır. Bezin yakın komşuluğunda n. lingualis ve n. hypoglossus bulunur (87).

Sublingual bez majör bezlerin en küçüğüdür (yaklaşık 3 g). Ağız tabanında, mukoza altında yerleşmiştir. Ductus sublingualis major ve çok sayıda küçük kanal

(ductus minores sublinguales, Rivinus kanalları) aracılığıyla sekresyonunu ağız boşluğuna boşaltır. Sekresyonu büyük oranda müköz karakterdedir (87).

Minör tükürük bezleri ağız mukozası boyunca dağılmış yüzlerce küçük bezden oluşur (labial, bukkal, palatinal, lingual ve molar bezler). Bu bezlerin çoğu müköz sekresyon yapar. Dilin arka kısmında yer alan von Ebner bezleri ise tamamen seröz karakterdedir ve tat tomurcuklarının yıkanmasında rol oynar (88). Tükürük bezlerinin mikroskopik yapısı asiner-kanaliküler sistem esasına dayanır. Bu sistem, sekresyon yapan hücreler (asinuslar) ile sekresyonu ağız boşluğuna ileten kanallardan oluşur (88).

2.6.1. Tükürük Bezi Kanseri

Tükürük bezi kanserleri, baş-boyun bölgesinin nadir görülen ancak histopatolojik açıdan son derece heterojen tümör grubunu oluşturan malignitelerdir (89). Major tükürük bezleri (parotis, submandibular ve sublingual bezler) ile minör tükürük bezlerinden gelişebilen bu tümörler, yaklaşık 20'den fazla histolojik alt tipe sahip olmaları ve her bir alt tipin biyolojik davranışının belirgin şekilde farklılık göstermesi nedeniyle tanısal ve terapötik açıdan özel bir öneme sahiptir (89,90). Tükürük bezi kanserlerinin görülme sıklığı tüm baş-boyun maligniteleri içinde %3–5 arasında değişmekte olup, en sık tutulan bölge parotis bezidir. Parotis kaynaklı tümörlerin büyük çoğunluğu benign olsa da malignitelerin önemli bir kısmı yine bu bezden gelişmektedir (90). Submandibular ve minör tükürük bezi tümörlerinin malignite oranı parotis tümörlerine göre daha yüksektir.

Tükürük bezi kanserleri klinik olarak genellikle yavaş büyüyen, ağrısız kitle şeklinde başlar; ancak yüz siniri felci, hızlı büyüme, cilt infiltrasyonu, mukozal ülserasyon veya derin dokuya invazyon gibi bulgular malignite lehine değerlidir (91). Minör tükürük bezi maligniteleri ise çoğunlukla damak, yanak mukozası veya nazal kaviteden kaynaklanır ve ileri evreye gelene kadar belirgin semptom vermeyebilir.

Histopatolojik açıdan tükürük bezi kanserleri son derece geniş bir spektrum gösterir. En sık görülen malign tipler arasında mucoepidermoid karsinom, adenoid

kistik karsinom, asiner hücreli karsinom, salivary duct karsinom, polimorf adenokarsinom ve diğer nadir alt tipler yer almaktadır (92). Mukoepidermoid karsinom skuamöz, müköz ve ara hücrelerden oluşan üçlü yapısıyla karakterize olup derecelendirmeye göre klinik davranışı değişir. Adenoid kistik karsinom ise PNI eğilimi ve geç metastaz potansiyeli nedeniyle yüksek nüks oranlarına sahiptir (93). Salivary duct karsinom, biyolojik olarak invaziv duktal meme karsinomuna benzer şekilde çok agresif seyirlidir ve çoğu olguda HER2 aşırı ekspresyonu veya androjen reseptör pozitifliği görülür (92–94).

Tükürük bezi kanserlerinde biyolojik davranışı belirleyen parametreler tümörün histolojik tipi, diferansiyasyon derecesi, PNI, LVI ve cerrahi sınır durumu gibi patolojik özelliklerdir (92–94). Adenoid kistik karsinomda PNI neredeyse tipiktir ve kafa tabanı boyunca yayılım gösterebilir. Bazı türlerde bölgesel lenf nodu metastazı belirgin prognostik faktörlerdendir.

Moleküler düzeyde incelendiğinde, tükürük bezi kanserlerinin alt tiplerinin özgün genetik değişiklikler taşıdığı gösterilmiştir. Mukoepidermoid karsinomlarda CRTC1/3–MAML2 füzyonları, adenoid kistik karsinomlarda MYB–NFIB ve MYBL1 gen yeniden düzenlenmeleri, asiner hücreli karsinomda NR4A3 rearanjmanı ve salivary duct karsinomda HER2 amplifikasyonu en belirgin değişikliklerdir (95–97). Ek olarak PI3K/AKT/mTOR ve MAPK/ERK sinyal yollarında aktivasyon, DNA tamir yollarında bozukluklar ve epigenetik düzenleyicilerde değişiklikler çeşitli alt tiplerde bildirilmiştir (95).

Tükürük bezi kanserlerinin tedavisinde temel yaklaşım cerrahidir. Yüksek dereceli malignitelerde veya belirgin lenfatik yayılım riski taşıyan tiplerde boyun diseksiyonu uygulanabilir. Adjuvan radyoterapi özellikle ileri evre, yüksek dereceli, pozitif cerrahi sınır veya PNI varlığında önerilmektedir (98). Salivary duct karsinom gibi agresif tiplerde HER2 hedefli tedaviler veya androjen reseptör blokajı sistemik tedavi seçenekleri arasına girmiştir. İlerlemiş veya metastatik olgularda immünoterapi, bazı alt tiplerde sınırlı da olsa klinik yarar sağlayabilmektedir (98).

Tükürük bezi kanserleri nadir görülmekle birlikte, histopatolojik ve moleküler çeşitliliği nedeniyle karmaşık bir malignite grubudur. Tanı, tedavi ve prognostik değerlendirme tümörün alt tipine, biyolojik davranışına ve moleküler profil özelliklerine göre geniş bir çerçevede ele alınmalıdır. Bu nedenle multidisipliner yaklaşım ve alt tip odaklı tedavi stratejileri, optimal tedavi sonuçları için büyük önem taşımaktadır.

Tablo 31. Tükürük bezi kanserleri T evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

T EVRELEMESİ	
T - Primer tümör	
cTx	Primer tümör değerlendirilemedi.
cT0	Primer tümör yok
cTis	Karsinoma in situ
cT1	Tümörün en büyük boyutu ≤ 2 cm ve ekstraparankimal invazyon* yok
cT2	Tümörün en büyük boyutu >2 cm ≤ 4 cm ve ekstraparankimal invazyon* yok
cT3	Tümör 4 cm'den büyük ya da gross ekstraparankimal veya komşu bölge mukoza/yumuşak dokularına, yapısal invazyon olmaksızın uzanım göstermektedir.
cT4a	Tümör, doğrudan komşu yapılara invazyon göstermektedir; bunlar arasında deri, kemik**, kırıldak, solid organ parankimi, özofagus, trakea ve/veya sinir tutulumu yer alır.
cT4b	Tümör, komşu yapıların ötesine invazyon göstermektedir; örneğin karotis arterin sarmalanması, kafa tabanı invazyonu (nazofarinks hariç), spinal kolon invazyonu, intrakraniyal invazyon, orbital apeks, prevertebral alan, mediastinal yapılar, mastikatör alan gibi bölgeleri içerebilir.

*Ekstraparankimal yayılım, T4a ve T4b altında listelenenler hariç olmak üzere, yumuşak dokulara veya sinire invazyonun klinik ya da makroskopik kanıtı anlamına gelir. Sadece mikroskopik düzeyde saptanan invazyon, evreleme açısından ekstraparankimal yayılım olarak kabul edilmez.

**Kafa tabanı tümörlerinde intrinsik sinüs kemiklerinin yıkımı, kemik invazyonu olarak değerlendirilmez. Kortikal kemik erozyonu da kemik invazyonu olarak kabul edilmez. Ayrıca, kemik içerisinde gelişen minör tükürük bezi tümörleri de kemik invazyonu olarak değerlendirilmez.

Tablo 32. Tükürük bezi kanserleri cN evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

N EVRELEMESİ	
cNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
cN1	İpsilateral 1-3 adet lenf nodunda, kesin görüntüleme bulgusu veya klinik olarak saptanmış ektranodal yayılım olmaksızın metastaz mevcuttur.
cN2	3'ten fazla lenf nodunda metastaz olması ya da herhangi bir lenf nodunda kesin görüntüleme ile saptanmış ve/veya klinik olarak belirlenmiş ektranodal yayılım bulunması durumu söz konusudur.

*Ektranodal yayılım (ENE), klinik olarak veya radyolojik olarak saptanabilir.

Görüntüleme ile saptanan ektranodal yayılım (iENE), uygun morfolojik görüntüleme yöntemlerinde, lenf nodu kapsülünün tümör tarafından net biçimde aşılması ve tümörün perinodal yağa veya komşu dokulara (örneğin deri, kas ya da nörovasküler yapılara) invazyon göstermesi anlamına gelir. Ayrıca, koalesan lenf nodu kitlesi de iENE olarak değerlendirilir. Koalesan lenf nodu kitlesi, iki veya daha fazla komşu lenf nodunun aradaki doku planlarını ve kapsüllerini kaybederek tek bir bütünleşmiş yapı haline gelmesi durumudur.

Tablo 33. Tükürük bezi kanserleri pN evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

N EVRELEMESİ	
pNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN1	İpsilateral 1-3 lenf nodunda kesin patolojik ektranodal yayılım olmaksızın metastaz mevcuttur.
pN2	>3 lenf nodunda metastaz bulunması veya herhangi bir lenf nodunda kesin patolojik ektranodal yayılımın* saptanması durumudur.

Tablo 34. Tükürük bezi kanserleri M evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

M EVRELEMESİ	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

2.7. TİROİD BEZİ

Tiroid bezi, endokrin sistemin bir parçası olarak metabolik hızın düzenlenmesinden büyüme, gelişme ve enerji homeostazına kadar birçok fizyolojik süreçte merkezi bir rol oynar . Boyun ön yüzünde, larinksin alt kısmı ve trakeanın ön-yan yüzleri üzerinde yerleşmiş olup, iki lateral lob ve bunları birleştiren istmustan oluşur. Tiroid bezinin morfolojik, histolojik ve moleküler özellikleri; endokrin sistemin fizyolojisinin, cerrahisinin ve patolojisinin anlaşılmasında temel öneme sahiptir (11).

Erişkin bir bireyde tiroid bezi ortalama 20–30 g ağırlığındadır. Her biri konik biçimli olan sağ ve sol loblar, istmus aracılığıyla birbirine bağlanır. Bazı bireylerde lobus pyramidalis adı verilen varyasyonel uzantı mevcuttur. Tiroid bezi, pretrakeal fasyaya sıkıca tutunur ve cerrahi girişimlerde bu bağlantı “Berry ligamenti” olarak tanımlanır. Bezin ortalama uzunluğu 4–6 cm, kalınlığı 1,5–2 cm civarındadır. Anatomik yerleşimi itibarıyla önde m. sternohyoideus ve m. sternothyroideus kaslarıyla örtülüdür; arkada paratiroid bezleri, trakea ve özofagus komşuluğu gösterir (11) .

Tiroidin arteriyel beslenmesi başlıca üç kaynaktan sağlanır: A. thyroidea superior (a. carotis externa’dan), A. thyroidea inferior (truncus thyrocervicalis’ten),

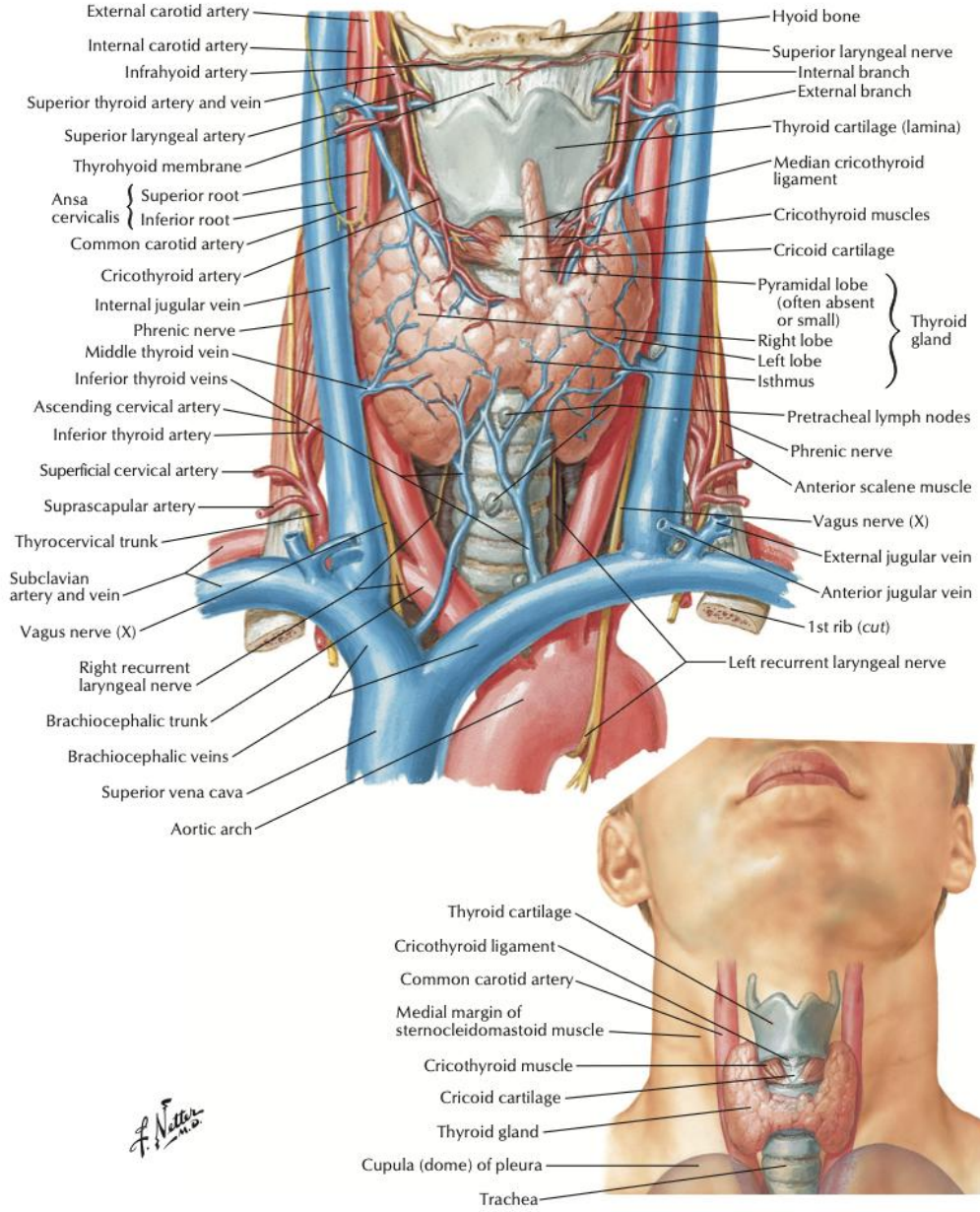
Nadir olarak görülen a. thyroidea ima (aort arkı veya brakiosefalik trunkustan). Venöz drenaj, v. thyroidea superior, media ve inferior venleri aracılığıyla gerçekleşir.

Nöral innervasyon, sempatik zincirden gelen lifler ve n. laryngeus recurrens ile sağlanır. Cerrahi açıdan özellikle rekürren laringeal sinirin seyri kritik öneme sahiptir; bu sinirin hasarı ses kısıklığı veya vokal kord paraliziyle sonuçlanabilir. Tiroid bezi mikroskopik düzeyde foliküler bir organizasyon gösterir. Her bir folikül, tek sıra kuboidal ya da prizmatik epitelden oluşmuş tiroositlerle çevrili olup, merkezinde kolloid adı verilen proteinöz bir madde bulunur (11).

Tiroositler, tiroglobulin sentezi ve iyodun organifikasyonu süreçlerinden sorumlu hücrelerdir. Hormon sentezi üç ana aşamada gerçekleşir: iyodun aktif transportu, tiroglobulin sentezi ve tiroid hormonlarının (T_3 , T_4) depolanması-salınımı. Hücre sitoplazması granüllü endoplazmik retikulum ve Golgi kompleksinden zengindir (11).

Folikül bazal membranına komşu olarak yerleşmiş bu hücreler kalsitonin hormonu sentezler. C hücreleri, embriyolojik olarak nöral krest kökenlidir ve parafoliküler kümeler şeklinde bulunurlar (11).

Tiroid stroması gevşek bağ dokusundan oluşur ve son derece vaskülerdir. Fenestre kapillerlerin yoğunluğu, tiroidin metabolik aktivitesiyle doğrudan ilişkilidir. Stromada lenfatik ağ ve kollajen lifler folikülleri çevreleyen destek yapılarını oluşturur (11).



Şekil 7. Tiroid bez anatomisi (13)

2.7.1. Tiroid Kanseri

Tiroid kanserleri, endokrin sistemin en sık görülen malign tümörleri olup, klinik davranış, histopatolojik varyasyon ve moleküler özellikler açısından geniş bir çeşitlilik göstermektedir (99). Tiroid folliküler hücrelerinden veya parafolliküler C-hücrelerinden gelişebilen bu tümörler, biyolojik davranışlarına göre farklı prognozlara ve tedavi yaklaşımlarına sahiptir. Papiller tiroid karsinomu (PTK) en sık görülen alt

tip olup tüm tiroid malignitelerinin yaklaşık %80–85’ini oluşturur; bunu folliküler karsinom (FTK), medüller tiroid karsinomu (MTK) ve en agresif tip olan anaplastik tiroid karsinomu (ATK) izlemektedir. Tiroid kanserlerinin görülme sıklığı kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek olup bu farklılık hormonal ve genetik faktörlerle ilişkilendirilmektedir. Tiroid tümörleri çoğu zaman tiroid bezindeki soliter nodül, boyunda kitle, disfaji, ses kısıklığı veya nodüler hastalığın insidental görüntülenmesi ile ortaya çıkar (99,100).

Histopatolojik olarak PTK, nükleer özellikleri belirleyici olan bir tümördür; mat cam görünümü, nükleer çentiklenme, psödoinklüzionlar ve düzleşmiş nükleer membran bu tümörü tanımlayan bulgulardır (100). PTK klasik tipinin yanı sıra folliküler varyant, tall cell, hobnail, difüz sklerozan ve kribriiform-morular varyant gibi birçok alt tipi mevcuttur. Bu varyantların biyolojik davranışları birbirinden farklı olup, özellikle tall cell ve hobnail varyantlar daha agresif seyir gösterebilir (101). FTK, kapsül ve damar invazyonu ile karakterize olup lenfatik yayılım yerine hematolojik yolla metastaz yapma eğilimindedir (101). MTK, parafolliküler C-hücrelerinden kaynaklanır ve kalsitonin üretiminin artışı ile karakterizedir; sporadik veya MEN2 sendromu kapsamında herediter olabilir (102). ATK ise diferansiasyon kaybı ve hızlı proliferasyon ile seyreden, tiroid kanserlerinin en agresif alt tipidir (103).

Tiroid kanserlerinin biyolojik davranışı alt tipe bağlı olarak önemli ölçüde değişir. PTK sıklıkla yavaş seyirli ve iyi prognozludur; bölgesel lenf nodu metastazı yaygındır ancak mortalite oranı düşüktür (100). FTK daha çok akciğer ve kemik gibi uzak organlara metastaz yaparak progresyon gösterebilir (101). MTK’nın klinik seyri tümör evresi, RET mutasyon durumu ve serum kalsitonin düzeyi ile ilişkilidir (102). ATK ise birkaç ay içinde ölümle sonuçlanabilen son derece agresif bir kanserdir ve çoğu kez tanı anında lokal ileri ya da metastatiktir (103).

Moleküler düzeyde tiroid kanserleri, özellikle papiller ve folliküler tiplerde belirgin genetik değişiklikler içerir. PTK’da BRAF V600E mutasyonu, RET/PTC füzyonları, NTRK1/3 rearanjmanları ve RAS mutasyonları başlıca rol oynar (104). BRAF V600E mutasyonu MAPK yolunun sürekli aktivasyonuna neden olarak tümörün proliferasyonunu artırır ve daha agresif klinik davranışla ilişkilidir (104).

FTK'da RAS mutasyonları ve PAX8–PPAR γ füzyonları belirgin moleküler değişikliklerdir (101). MTK'lerin çoğu RET proto-onkogen mutasyonları ile ilişkilidir; bu mutasyonlar hem sporadik hem herediter tümörlerde görülebilir (102). ATK ise TP53 kaybı, TERT promoter mutasyonları, BRAF veya RAS aktivasyonu ve geniş genomik instabilite ile karakterizedir (103,105).

Tiroid kanserlerinin yayılım paterni tümörün alt tipine göre farklılık gösterir. PTK sıklıkla santral ve lateral kompartman lenf nodlarına metastaz yaparken, FTK daha çok hematolojik yolla akciğer ve kemik gibi uzak organlara yayılır (101). MTK'da erken evrede lenf nodu metastazı oldukça yaygın olup, karaciğer, akciğer ve kemik metastazları görülebilir (102). ATK ise hem lokal invazyon hem de hızlı sistemik metastaz eğilimi ile karakterizedir; trakea, özofagus, rekürren laringeal sinir ve çevre yumuşak dokulara kısa sürede yayılım gösterebilir (103).

Tedavi yaklaşımları alt tiplere göre belirgin biçimde farklılık gösterir. PTK ve FTK temel tedavi tiroid cerrahisidir; tümörün büyüklüğü, nodal yayılım ve risk durumu cerrahinin kapsamını belirler (99,100). Total tiroidektomi, seçilmiş düşük riskli olgularda ise lobektomi seçenekler arasındadır. Radyoaktif iyot tedavisi özellikle diferansiye tiroid kanserlerinde rezidü tümör yükünü azaltmak ve metastatik hastalığı tedavi etmek amacıyla uygulanır (99). TSH supresyon tedavisi, diferansiye tiroid kanserlerinde rekürrens riskini azaltmak için önemli bir basamaktır. MTK cerrahi olarak tedavi edilir; radyoaktif iyot tedavisine yanıt vermemesi nedeniyle sistemik tedavide RET inhibitörleri (selperkatinib, pralsetinib) önemli bir yer tutar (102). ATK'de cerrahi çoğu kez mümkün değildir ve tedavi multimodal bir yaklaşımı gerektirir; radyoterapi, kemoterapi ve hedefe yönelik ajanlar (BRAF/MEK inhibitörleri) tedavide kullanılmaktadır (103,105).

Tiroid kanserleri, oldukça heterojen bir malignite grubunu temsil eder. Klinik seyir, histolojik tip, moleküler profil ve yayılım paterninin belirlenmesi tedavi stratejisinin kişiselleştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Modern moleküler sınıflandırma, özellikle diferansiye ve medüller tiroid kanserlerinde hem tanısal doğruluğu artırmış hem de hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine önemli katkılar sağlamıştır (99,104).

2.7.2. Tiroid Kanserinde Moleküler Profil

PTK, moleküler açıdan en iyi karakterize edilmiş tiroid malignitesidir ve tüm diferansiye tiroid kanserlerinin önemli bir çoğunluğunu oluşturur. PTK'nın moleküler yapısı büyük ölçüde MAPK sinyal yolunun aktivasyonu ile şekillenmekte olup, BRAF V600E mutasyonu en yaygın görülen genetik değişikliktir. BRAF mutasyonu, tümörün biyolojik davranışını etkileyerek daha invaziv özelliklere, artmış lenf nodu metastazına ve radyoaktif iyot tedavisine daha düşük yanıt ile ilişkilendirilmiştir (104). PTK'da ayrıca RET/PTC füzyonları, NTRK1/3 rearranjmanları ve RAS mutasyonları gibi önemli driver değişiklikler tanımlanmıştır. Bu moleküler alt tiplerin her biri, tümörün histolojik varyantlarıyla uyumlu klinik davranışlar gösterebilir. MSI ve MMR ilişkisi açısından PTK genellikle MSS bir tümör grubudur; ancak son çalışmalar, seçilmiş olgularda MLH1, MSH2 ve MSH6 gibi MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı olabileceğini ve bunun daha agresif varyantlarda görülebileceğini bildirmiştir (106). Yine de MSI-H fenotipi PTK'da son derece nadirdir ve klinik pratikte immünoterapi kararı için belirleyici bir parametre olarak rutine girmemiştir.

FTK, moleküler açıdan PTK'dan farklı bir profil sergiler. FTK'da RAS mutasyonları hem erken tümör gelişiminde hem de minimal invaziv paternlerin oluşumunda önemli rol oynar. Bunun yanında PAX8–PPAR γ füzyonları, özellikle daha genç hastalarda ve folliküler adenoma benzer histolojik görünüme sahip tümörlerde sık karşılaşılan bir moleküler değişikliktir (101). Bu genetik bozukluklar, tümörün hematolojik yayılım eğilimi ile uyumlu bir biyolojik zemin oluşturmaktadır. FTK'da MSI/MMR ilişkisi PTK'dan farklı değildir; tümörlerin büyük çoğunluğu MMR yeterlidir ve MSI beklenen bir özellik değildir. Fakat bazı çalışmalarda FTK'nın geniş invaziv alt tiplerinde MLH1 veya PMS2 ekspresyon kaybı bildirilmiş olup bunun tümörün metastatik potansiyelini artırabileceği öne sürülmüştür (101,106). Ancak bu bulgular sınırlıdır ve FTK'nın genel moleküler sınıflandırmasında MSI düşük oranda yer almaktadır.

Medüller tiroid karsinomu (MTK), folliküler hücrelerden değil parafolliküler C-hücrelerinden geliştiği için moleküler yapısı diferansiye tiroid kanserinden belirgin biçimde ayrılır. MTK'nın temel moleküler driver mutasyonu RET proto-onkogen

mutasyonlarıdır; sporadik olgularda sıklıkla RET M918T, herediter olgularda ise RET C634Y gibi germline mutasyonlar görülebilir (102). RET aktivasyonu, tümörün proliferasyonunu ve kalsitonin üretimini artırır. RAS mutasyonları ise özellikle sporadik MTK olgularında RET mutasyonu olmayan küçük bir grupta alternatif sürücü mekanizma olarak tanımlanmıştır. MMR proteinlerinin MTK'daki rolü sınırlı olmakla birlikte, bazı ileri evre olgularda MSH2 veya MSH6 ekspresyonunda azalma bildirildiği ve bunun genel sağkalım ile ilişkili olabileceği gözlemlenmiştir (102). Buna rağmen MTK genellikle MSS bir tümördür ve immünoterapi yanıtı açısından MSI/MMR statüsü belirleyici değildir. Ancak RET inhibitörlerinin (selperkatinib, pralsetinib) klinik başarıları, MTK'nın moleküler hedefleme açısından güçlü bir model oluşturduğunu göstermektedir.

ATK, tiroid malignitelerinin en agresif formudur ve moleküler seviyede belirgin bir genomik instabiliteyle karakterizedir. Bu tümörde TP53 mutasyonları, TERT promoter mutasyonları, BRAF veya RAS aktivasyonu, beta-katenin yolak bozuklukları, PI3K/AKT/mTOR aktivasyonu ve geniş ölçekte yapısal kromozom bozuklukları görülür. Tümörün biyolojik agresivitesini belirleyen en kritik mekanizmalardan biri TERT promoter mutasyonu ile BRAF V600E mutasyonunun aynı tümörde görülmesidir; bu birliktelik tümör progresyonunu hızlandıran sinerjik bir etkiye sahiptir (105). ATK, MSI/MMR açısından tiroid kanserlerinin en önemli alt tipidir; çeşitli çalışmalarda yüksek mutasyon yükü, MMR protein kaybı ve nadir de olsa MSI-H fenotipinin görülebileceği bildirilmiştir (103). Bu nedenle ATK, immünoterapi yanıtı açısından diğer tiroid alt tiplerine göre daha potansiyel aday olarak değerlendirilmektedir. PD-L1 ekspresyonunun yüksek olması, tümör mikroçevresi ile MMR bozukluğu arasındaki olası ilişkiyi destekler niteliktedir. Ancak MSI-H ATK sayısı düşük olduğundan bu ilişki şimdilik sınırlı örneklerle dayanmaktadır (107).

Genel olarak PTK, FTK, MTK ve ATK moleküler profili belirgin şekilde birbirinden ayrılmakta olup, MSI/MMR bozuklukları özellikle anaplastik alt tipte daha anlamlı bir biyolojik rol oynamaktadır. Bu farklı moleküler zemin, klinik seyirden tedavi yanıtına, hedefe yönelik tedavi olanaklarından immünoterapinin potansiyel etkilerine kadar birçok parametreyi belirlemektedir.

Tablo 35. Diferansiye Tiroid Kanserleri (Papiller & Folliküler) T evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

T Sınıfı	Tanım
T1	Tümör ≤ 2 cm, tiroid ile sınırlı
T1a	Tümör ≤ 1 cm
T1b	Tümör >1 cm ve ≤ 2 cm
T2	Tümör >2 cm ve ≤ 4 cm, tiroid ile sınırlı
T3a	Tümör >4 cm, tiroid ile sınırlı
T3b	Tümör ekstratiroidal uzanım ile sadece strap kaslarına invaze
T4a	Minimal rezektabl lokal invazyon: trakea, larinks, özofagus, rekürren sinir
T4b	Rezektabilitesi kısıtlayan invazyon: prevertebral fasya, büyük damarlar

Tablo 36. Diferansiye Tiroid Kanserleri (Papiller & Folliküler) N evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

N Sınıfı	Tanım
N0	Bölgesel metastaz yok
N1a	Santral kompartman lenf nodu metastazı (Level VI, VII)
N1b	Lateral servikal veya üst mediastinal lenf nodu metastazı

Tablo 37. Diferansiye Tiroid Kanserleri (Papiller & Folliküler) M evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

M Sınıfı	Tanım
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 38. Diferansiye Tiroid Kanserleri (Papiller & Folliküler) Diferansiye Tiroid Kanserleri (<55 yaş) evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

Evre	Kriter
Evre I	Herhangi T, Herhangi N, M0
Evre II	Herhangi T, Herhangi N, M1

Tablo 39. Diferansiye Tiroid Kanseri (Papiller & Folliküler) Diferansiye Tiroid Kanseri (≥ 55 yaş) evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

Evre	Kriter
Evre I	T1–T2, N0–N1a, M0
Evre II	T1–T2, N1b, M0 veya T3, Herhangi N, M0
Evre III	T4a, Herhangi N, M0
Evre IVB	T4b, Herhangi N, M0
Evre IVC	Herhangi T, Herhangi N, M1

2.8. BAŞ-BOYUN CİLDİ

Baş-boyun bölgesi, yüzey anatomisi açısından son derece karmaşık bir yapıya sahiptir. Bu bölgedeki cilt, hem estetik hem de fonksiyonel açıdan önemli olup; mimik, duyuşsal algı ve koruyucu bariyer görevleri ile baş-boyun cerrahisinde özel bir öneme sahiptir (11).

Epidermis, çok katlı keratinize yassı epitelden oluşur ve esas hücre tipi keratinositlerdir. Bu tabaka, bazal (stratum basale), dikenli (spinosum), granüler (granulosum), berrak (lucidum) ve korneum katmanlarını içerir. Melanositler, Langerhans hücreleri ve Merkel hücreleri de epidermiste yer alarak pigmentasyon, immün yanıt ve duyuşsal algıda görev alır (11).

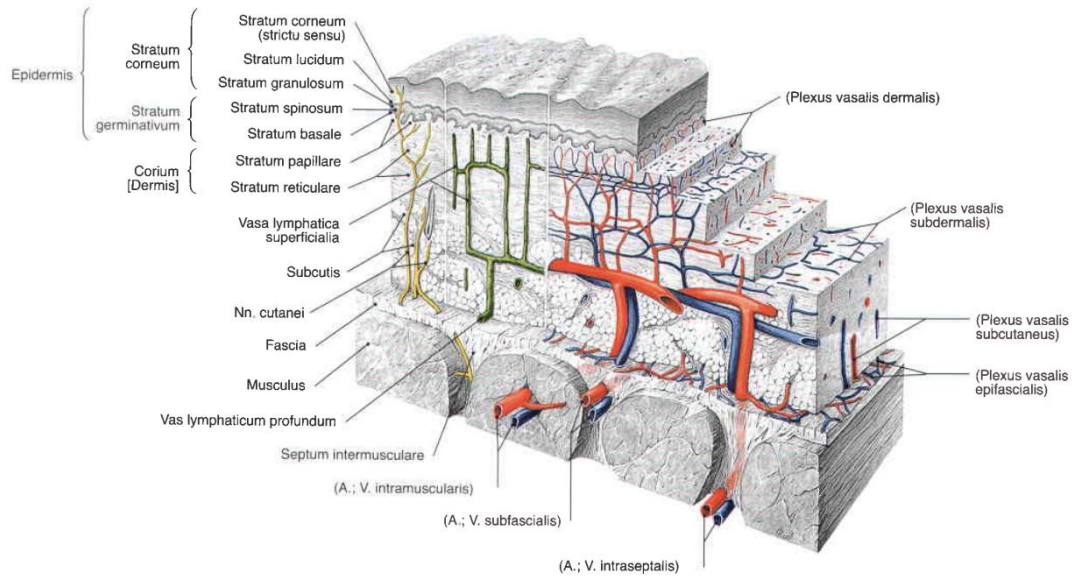
Dermis, epidermin altında yer alır ve bağ dokusundan oluşur. İki tabakadan meydana gelir: papiller dermis (gevşek bağ dokusu, damar ve sinir uçları açısından zengin) ve retiküler dermis (yoğun kollajen liflerden zengin tabaka). Dermiste ayrıca saç folikülleri, sebace bezler, ter bezleri ve sinir uçları bulunur. Kollajen (özellikle tip I ve III), elastin ve glikozaminoglikanlar dermise dayanıklılık ve elastikiyet kazandırır (11).

Subkutan doku (hipodermis), gevşek bağ dokusu ve yağ hücrelerinden oluşur. Bu tabaka, cildin hareketliliğini sağlar ve travmaya karşı tampon görevi görür. Baş-boyun bölgesinde bu yağ dokusu heterojen dağılım gösterir; yanak, çene altı ve submental bölgelerde daha kalınken, frontal ve nazal bölgede oldukça incedir (11).

Baş-boyun cildi, zengin bir vasküler ağ tarafından beslenir. Arteriyel kan, yüzeysel olarak a. carotis externa'nın dalları olan a. facialis, a. temporalis superficialis, a. occipitalis ve a. maxillaris aracılığıyla sağlanır. Venöz dönüş, genellikle arterlere paralel olarak ilerleyen yüzeysel venöz sistem (v. facialis, v. retromandibularis, v. jugularis externa) yoluyla olur (11).

Lenfatik drenaj, baş-boyun bölgesinde son derece karmaşıktır ve metastatik yayılım açısından klinik önem taşır. Yüz ve saçlı derinin lenfi genellikle yüzeysel servikal, submandibular, preauriküler, postauriküler ve oksipital lenf nodlarına drene olur (11).

Sinirsel innervasyon açısından baş-boyun cildi, hem kranial hem de spinal sinir dalları tarafından uyarılır. Yüzün duyu innervasyonu n. trigeminus (V)'un üç dalı (n. ophthalmicus, n. maxillaris, n. mandibularis) tarafından sağlanırken, ense ve saçlı derinin arka kısmı servikal spinal sinirlerin (özellikle C2-C3) kutanöz dalları ile innerve edilir (4,8). Motor innervasyon ise yüz mimik kasları için n. facialis (VII) aracılığıyla sağlanır (11).



Şekil 8. Cilt anatomisi (13)

2.8.1. Baş Boyun Cildi Kanseri

Baş-boyun cildi, yaşlanma, güneş maruziyeti, travma ve cerrahi girişimler sonucu belirgin değişikliklere uğrayabilir. Ayrıca bu bölge, bazal hücreli karsinom, SCC ve melanom gibi malign deri tümörlerinin en sık yerleşim alanıdır. Bu nedenle, baş-boyun bölgesine yönelik onkolojik cerrahi girişimlerde hem estetik hem de fonksiyonel sonuçların dengelenmesi büyük önem taşır (11).

Baş-boyun bölgesi, ultraviyole ışınlarına doğrudan maruziyet, radyasyon geçmişi, cilt morfolojisi ve yaş gibi faktörler nedeniyle cilt tümörlerinin sık görüldüğü bir alandır (108). Melanom dışı cilt kanseri içinde en yaygın iki tip bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinomdur. Baş-boyun lokalizasyonu bu tümörlerin klinik davranışını, tedavi seğıimini ve prognostik sonuçlarını doğrudan etkilemektedir. Bu tümörler genellikle yüz, kulak, burun, alın ve boyun gibi ultraviyole ışınlarına maruz kalan alanlarda ortaya çıkar; daha nadiren kulak arkası, ense veya periauriküler alanlarda görülmektedir (108,109). Bazal hücreli karsinom genellikle yavaş büyüyen, lokal olarak invaziv ancak metastaz potansiyeli düşük bir tümördür. SCC ise nispeten daha agresif olup PNI, derin doku infiltrasyonu, bölgesel lenf nodu tutulumu ve nadiren uzak metastaz yapma eğiliminde olabilir (109,110).

Histopatolojik olarak bazal hücreli karsinomda bazaloid hücre proliferasyonu, palizading görünümü ve stromal retraksiyon alanları belirgindir. Yüzeyel, nodüler, infiltratif veya sklerozan alt tipler baş-boyun bölgesinde görülebilir. SCC ise atipik skuamöz hücrelerin invaziv proliferasyonu, diskeratinizasyon ve keratin incileri tipiktir (110). Baş-boyun bölgesinin karmaşık anatomik yapısı nedeniyle özellikle SCC'lerde PNI sıklığı artmakta ve bu durum lokal nüks riskini belirgin şekilde yükseltmektedir (110,111).

Risk faktörleri arasında en belirleyici olanı ultraviyole ışını maruziyetidir. Özellikle açık tenli bireylerde, dış ortamda çalışanlarda, genç yaşta ciddi güneş yanığı öyküsü olanlarda ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda risk anlamlı derecede yükselmektedir (108,111). Organ nakli alıcıları gibi immünsüpresif tedavi alan hastalarda skuamöz hücreli karsinom gelişme olasılığı normal popülasyona göre

katlanarak artmakta ve tümör daha agresif seyretmektedir (111). Radyoterapi öyküsü, kronik yara ve skar alanları, kimyasal karsinojen maruziyeti ile genetik yatkınlık da diğer önemli risk faktörleri arasındadır.

Tedavi yaklaşımlarında temel yöntem cerrahi eksizyondur. Bazal hücreli karsinomlarda genellikle geniş lokal eksizyon uygulanırken, yüzeysel lezyonlarda veya kozmetik olarak kritik alanlarda Mohs mikrocerrahisi önemli bir tedavi seçeneğidir (109). SCC’de tümörün boyutu, derinliği, PNI varlığı, lokal invazyon ve bölgesel lenf nodu metastazı gibi faktörlere göre cerrahi eksizyon, boyun diseksiyonu ve adjuvan radyoterapi gerekebilir (110,112). Baş-boyun anatomisinin karmaşıklığı nedeniyle rekonstrüksiyon seçenekleri tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır; fonksiyonel ve estetik sonuçların dengelenmesi önem taşır.

Prognoz açısından bazal hücreli karsinom genellikle iyi seyirlidir; eksizyon sonrası lokal nüks olabilir ancak metastaz son derece nadirdir. SCC’de ise tümör derinliği, derecesi, PNI, immünsüpresif durum ve anatomik lokalizasyon gibi faktörler hastalığın gidişatını belirlemektedir (110,112). Baş-boyun bölgesinde yerleşik olan SCC, daha yüksek nüks riski ve daha agresif yayılım paterni gösterebilir. Son yıllarda immün mikroçevrenin tümör davranışı üzerindeki etkisi önemli bir araştırma alanı hâline gelmiştir. PD-L1 ekspresyonunun SCC alt tiplerinde prognostik ve prediktif değere sahip olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (112).

Moleküler düzeyde değerlendirildiğinde, ultraviyole kaynaklı DNA hasarı bu tümörlerdeki mutasyon yükünün temel kaynağıdır. Özellikle p53 mutasyonları SCC’lerde sık görülür ve tümör agresivitesi ile ilişkilendirilmiştir (110). Ayrıca HPV ilişkili SCC’lerin belirli alt tiplerde daha iyi prognostik özelliklere sahip olabileceği gösterilmiştir (112). Bu moleküler bulgular ileri evre, tekrarlayan veya metastatik melanom dışı baş-boyun cilt kanserlerinde immünoterapötik stratejilerin kullanımına yönelik ilgiyi artırmıştır.

Tablo 40. Cilt kanseri T evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

Kategori	Tanım
T1	2 cm veya daha küçük tümör, yüksek riskli özellik yok
T2	2 cm'den büyük tümör veya en az bir yüksek riskli özelliğin varlığı
T3	Maksillofasiyal kemik invazyonu (mandibula, maksilla, orbital kemik)
T4a	Kafatası bazal kemiklerine veya iskelet dışı derin yapılara invazyon (pterygoid plak, yüz siniri, temporal kemik yüzeyleri)
T4b	Kafa tabanı, kafa içi yapı, dura, beyin parankimi, kraniyal sinirler veya temporal kemik petroz apeksine invazyon

Yüksek riskli özellikler:

- Kötü diferansiasyon veya kötü histolojik alt tip
- 6 mm'den derin invazyon (veya Clark seviyesi $\geq$ IV)
- Perinöral invazyon
- Kulak veya dudak merkezi invazyonu
- İmmünsüpresyon varlığı

Tablo 41. Cilt kanseri N evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

Kategori	Tanım
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Tek ipsilateral nod, 3 cm'den küçük
N2a	Tek ipsilateral nod, 3–6 cm
N2b	Birden fazla ipsilateral nod, 6 cm'den küçük
N2c	Bilateral veya kontralateral nodlar, 6 cm'den küçük
N3	6 cm'den büyük herhangi bir lenf nodu

Not: Baş-boyun bölgesinde skuamöz hücreli karsinomlar özellikle parotis nodları ve servikal zincir boyunca metastaz yapabildiğinden N sınıflaması prognostik açıdan önemlidir.

Tablo 42. Cilt kanseri M evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

Kategori	Tanım
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 43. Cilt kanseri evrelemesi AJCC 9. baskı TNM evrelemesi

Evre	Tanım
Evre I	T1 N0 M0
Evre II	T2 N0 M0
Evre III	T3 N0 M0 veya T1–T3 N1 M0
Evre IV	T4 herhangi N M0 veya herhangi T N2–N3 veya M1

2.9. MİKROSATELLİT İNSTABİLİTESİ (MSI)

MSI, DNA’da tekrarlayan kısa nükleotid dizilerinin (1–6 baz) bulunduğu mikrosatellit bölgelerinde, DNA eşlenmesi sırasında oluşan hataların tam olarak onarılamaması sonucu ortaya çıkan bir genomik instabilite türüdür. Normal hücrelerde bu hatalar, DNA MMR sistemi tarafından düzeltilir. Ancak MMR genlerinde fonksiyon kaybı geliştiğinde (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), bu tekrar bölgelerinde ekleme-çıkarma (ins/del) mutasyonları birikir ve MSI fenotipi oluşur. MSI, ilk olarak kolorektal kanserlerde tanımlanmış olup son yıllarda birçok solid tümörde prognostik ve prediktif bir belirteç olarak önem kazanmıştır (113).

MMR sistemi, DNA replikasyonu sırasında oluşan baz eşleşme hatalarını tanımak ve onarmakla görevli temel onarım mekanizmasıdır. Bu sistemde:

- **MSH2–MSH6** kompleksi (MutS α): tek baz eşleşme hataları ve küçük İns/Del mutasyonlarını tanır,
- **MSH2–MSH3** kompleksi (MutS β): daha uzun indel dizilerini tanır,
- **MLH1–PMS2** kompleksi (MutL α): hata tanıma sonrası onarım sürecini başlatır.

Bu proteinlerden herhangi birinin inaktivasyonu, MMR fonksiyonunun kesintiye uğramasına ve MSI fenotipinin ortaya çıkmasına neden olur. MMR mekanizmasının çalışmaması sonucu hücrelerde mutasyon yükü artar, bu da hem tümöröenez hem de immün yanıt açısından kritik sonuçlar doğurur (114).

MSI'nın ortaya çıkışı, DNA replikasyonu sırasında tekrarlayan kısa nükleotid dizilerinde meydana gelen hataların birikimiyle ilişkili karmaşık bir moleküler süreci yansıtır. Replikasyon esnasında DNA polimerazın mikrosatellit bölgelerinde kayması (slippage) sonucu oluşan yanlış eşleşmeler, normal koşullarda MMR sistemi tarafından düzeltilir. Ancak MMR komponentlerinden birinde fonksiyon kaybı geliştiğinde bu hatalar ortadan kaldırılamaz. MMR sisteminin bozulmasına yol açan mekanizmalar arasında özellikle MLH1 promotor hipermetilasyonu ve MLH1, MSH2, MSH6 veya PMS2 gibi MMR genlerinde meydana gelen inaktivasyon mutasyonları yer almaktadır. Bu onarım yetersizliği sonucunda mikrosatellit bölgelerinde ins/del mutasyonları progresif biçimde birikir ve özellikle tümör baskılayıcı genlerde çerçeve kayması mutasyonlarına neden olur. Ortaya çıkan bu moleküler instabilite, hücrelerde yüksek mutasyon yüküne TMB zemin hazırlar ve yeni neoantijenlerin oluşumunu artırarak immün sistemin tümöre karşı aktivasyonunu güçlendiren bir mikroçevre oluşturur (114).

MSI, değerlendirilen mikrosatellit lokuslarında saptanan değişikliklerin kapsamına göre üç ana fenotipe ayrılmaktadır. MSI-H fenotipi, en az iki lokusta instabilite görülmesiyle tanımlanır ve belirgin düzeyde DNA onarım bozukluğunu yansıtır. MSI-L fenotipi yalnızca tek bir lokusta instabilite varlığını ifade ederken, MSS tümörlerde hiçbir lokusta instabilite saptanmaz. MSI-H fenotipinin klinik önemi yüksek olup artmış mutasyon yükü, immünojenite ve tedavi yanıtı gibi biyolojik sonuçlar doğurabilir. Buna karşın MSI-L fenotipinin klinik ve biyolojik anlamı daha sınırlıdır (115).

MSI pozitif tümörler, yüksek mutasyon yükü ve buna bağlı artmış neoantijen oluşumu nedeniyle immün sistem tarafından daha kolay tanınabilen bir biyolojik profile sahiptir. Bu tümörlerde belirgin şekilde tümör içine infiltrasyonu olan lenfosit varlığı mevcuttur ve aktivasyonu artmıştır; ayrıca immün aracılı mekanizmaların yoğun olduğu daha “aktif” bir tümör mikroçevresi gözlenir. Bu immünojenik özellikler, MSI pozitif tümörlerin immünoterapiye yanıt potansiyelinin yüksek olmasını açıklayan temel biyolojik dayanaklardan birini oluşturmaktadır (116).

MSI, immünoterapi yanıtını öngörmeye güçlü bir prediktif biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. Özellikle PD-1/PD-L1 inhibitörlerine verilen terapötik yanıt, MSI-H fenotipine sahip tümörlerde belirgin şekilde daha yüksektir. Bu biyolojik davranış, MSI-H tümörlerin yüksek mutasyon yükü ve artmış neoantijen profiliyle ilişkili immünolojik aktivasyon düzeyinin bir yansımasıdır. Bu nedenle FDA, MSI-H veya DNA MMR kusuru taşıyan solid tümörler için tümör-agnostik bir yaklaşımla immünoterapi kullanımını onaylamış ve MSI'yı modern onkolojide evrensel bir tedavi belirteci konumuna taşımıştır (116).

Baş-boyun SCC'lerinde MSI, gastrointestinal sistem tümörlerine kıyasla belirgin olarak daha düşük sıklıkta bildirilmektedir. De Schutter ve ark.'nın 80 olguluk serisinde yalnızca bir tümörün MSI-H olarak sınıflandırılması, BBK'de MSI prevalansının düşük olduğuna işaret etmektedir (117). Bununla birlikte, farklı serilerde oral kavite, larinks, nazal/paranasal sinüsler ve sınırlı sayıda çalışmada nazofarinks karsinomu olguları içerisinde MSI ve MMR kusuru taşıyan pozitif vakalar tanımlanmıştır (51).

Baş-boyun kanserlerinde MSI/MMR bozukluğunun tümör biyolojisi ile ilişkisine dair veriler heterojendir. Bazı çalışmalarda MMR protein ekspresyonunun korunmuş olmasının daha yüzeysel invazyon, daha düşük PNI oranı ve daha sınırlı lokal yayılım ile ilişkili olduğu; buna karşılık MMR protein kaybı veya disfonksiyonunun daha ileri T evresi, kemik invazyonu ve ek primer tümör gelişme riskiyle birlikte seyrettiği bildirilmiştir (51). Öte yandan, MSI'nın baş-boyun tümörlerinde immün mikroçevre ve tümör infiltrasyonlu lenfosit yoğunluğu üzerindeki etkisi konusunda mevcut veriler sınırlı olup, yüksek tümör mutasyon yükü ve artmış neoantijen yükü ile immün yanıt aktivasyonunu ilişkilendiren bulgular çoğunlukla tüm solid tümörleri kapsayan geniş serilere dayanmaktadır (114). Bu nedenle, BBK'de MSI'nın gerek prevalansı gerekse invazyon paternleri ve immünoterapi yanıtı ile ilişkisi açısından daha geniş, alt bölge ve tedaviye göre stratifiye edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

MSI değerlendirmesi, tümör dokusunda DNA onarım sisteminin bütünlüğünü ortaya koyan bir dizi moleküler ve immünohistokimyasal analizden oluşur. Güncel uygulamada MSI tayini üç temel yöntemle gerçekleştirilir: PCR temelli analizler,

immünohistokimyasal yöntemler ve yeni nesil dizileme (NGS) teknolojileri. Bu yöntemlerin her biri farklı teknik avantajlar sağlamakta olup klinik pratikte birbirini tamamlayıcı şekilde kullanılabilmektedir(114) .

PCR bazlı MSI analizi, mikrosatellit bölgelerinde oluşan ins/del değişikliklerinin doğrudan saptanmasına dayanır. Klasik olarak Bethesda paneli veya daha güncel olan beş lokuslu Pentaplex paneli (BAT25, BAT26, NR21, NR24, MONO27) kullanılır. Tümör ve normal DNA'nın karşılaştırılmasıyla lokuslardaki uzunluk değişimleri değerlendirilir. MSI-H fenotipinde birden fazla lokusta instabilite izlenirken, stabil tümörlerde herhangi bir değişiklik saptanmaz. PCR yönteminin yüksek duyarlılık sağlaması ve hızlı uygulanabilirliği nedeniyle MSI tayininde uzun yıllardır referans yöntem olarak kabul edildiği belirtilmektedir(114).

İmmünohistokimyasal yöntem, MMR proteinlerinin (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) tümör dokusundaki ekspresyon durumunun değerlendirilmesine dayanır. Bu proteinlerden herhangi birinin kaybı, MMR kaybı olarak yorumlanır ve çoğu durumda MSI-H fenotipi ile uyumludur. İmmunhistokimya, özellikle MLH1 kaybının promotor hipermetilasyonu ya da MSH2/MSH6 kaybının germline mutasyonlarla ilişkisini ayırt etmede klinisyene yol gösterir. Yöntem, hızlı uygulanabilir olması ve morfolojik korelasyon imkânı sağlaması nedeniyle pratikte PCR ile birlikte sıkça kullanılmaktadır(114).

NGS tabanlı MSI analizi, geniş panel dizilemesi ile genom çapında ins/del yükünün, mutasyon paternlerinin ve TMB aynı anda değerlendirilmesine olanak tanır. Bu yöntem hem MSI tayininde yüksek doğruluk sağlar hem de eş zamanlı olarak diğer driver mutasyonların ve immünoterapiyle ilişkili biyobelirteçlerin analizini mümkün kılar. Modern klinik protokollerde NGS, MSI değerlendirmesini daha kapsamlı moleküler profillemeye içinde entegre eden üstün bir yöntem olarak giderek daha fazla benimsenmektedir (114).

MSI-H tümörlerin prognozu, tümör tipine göre değişiklik göstermektedir. Kolorektal ve endometriyal kanserlerde MSI-H fenotipi genellikle daha iyi sağkalım ve düşük nüks oranları ile ilişkilidir; ancak bu bulgular BBK'de doğrudan

genellenemez. BBK’de MSI-H/MMR kusuru ile ilgili çalışmalar hetorejendir ve bu fenotipin prognostik etkisi konusunda mevcut veriler sınırlı ve çelişkilidir (117). Bazı alışmalarda MSI veya MMR protein kaybı; ileri evre hastalık, artmış lokal invazyon veya daha kötü sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Buna karşın MSI-H fenotipinin artmış mutasyon yükü nedeniyle immünoterapiye yanıt potansiyelini artırabileceği yönünde bulgular da mevcuttur. Bu nedenle BBK’de MSI’nın prognostik değeri kesinleşmemiş olup, mevcut kanıtlar fenotipin klinik öneminin hâlâ araştırılması gerektiğini göstermektedir (117).

2.9.1. Mikrosatellit İnstabilitesi ve Kanser

MSI, DNA tamirinden sorumlu MMR sistemindeki bozukluklar sonucu oluşan kısa tekrar dizilerinde ins/del hatalarının artmasıyla karakterize edilen bir moleküler fenotiptir. MSI-H tümörlerde mutasyon yükünün belirgin şekilde artması, neoantijen oluşumunun fazlalaşması ve tümör infiltratif lenfositlerin yoğunluğu gibi biyolojik zellikler, MSI’nın pek çok kanser türünde hem prognostik hem de prediktif bir biyobelirteç olarak değerlendirilmesine olanak sağlamıştır (118).

Kolorektal kanser MSI’nın prognozla en güçlü ilişkili olduğu tümör tipidir. Özellikle evre II kolorektal kanserde MSI-H tümörlerin daha iyi sağkalıma sahip olduğu, ölüm ve nüks riskinin anlamlı şekilde azaldığı geniş meta-analizlerle gösterilmiştir (118,119). Petrelli ve arkadaşlarının 12.110 hastayı içeren meta-analizinde MSI-H olgularda ölüm riskinin yaklaşık %36 azaldığı, nüks riskinin ise %40 azaldığı bildirilmiştir (118). Daha güncel sistematik derlemelerde de MSI-H kolorektal tümörlerde lenf nodu metastazı ve uzak metastaz oranlarının belirgin biçimde düşük olduğu gösterilerek bu ilişkinin metastatik biyoloji ile uyumlu olduğu doğrulanmıştır. Bununla birlikte evre III tümörlerde sonuçlar daha heterojen olup, MSI-H bazı alt gruplarda LVI sıklığının artışı nedeniyle daha değişken sonuçlar bildirilmiştir (119).

Gastrik kanserde MSI sıklığı yaklaşık %8–10 olup daha çok intestinal tip ve distal mide yerleşimi ile ilişkilidir. Bir meta-analizde MSI-H gastrik kanserli hastalarda daha iyi sağkalım izlendiğini, özellikle MSS tümörlere kıyasla daha erken

evre ve daha düşük nodal metastaz oranına sahip olduklarını göstermiştir. Bu durum MSI-H mide kanserinin biyolojik olarak daha az invaziv bir patern gösterebildiğini desteklemektedir. Bununla birlikte bazı klinik çalışmalarda perioperatif veya adjuvan kemoterapi alan MSI-H hastalarda bu avantajın belirginleşmeyebileceği, bu nedenle MSI'nın prognostik değerinin tedavi bağlamında değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (120).

Endometrial kanserde MSI daha sık görülmekte olup özellikle endometrioid alt tiplerde yüksek oranlara ulaşmaktadır. MSI-H endometrioid endometrial kanserlerin, kolorektal ve gastrik kanserlerin aksine daha kötü sağkalımla ilişkili olabileceği son meta-analizlerle ortaya konmuştur. Zhang ve arkadaşlarının geniş kapsamlı analizinde MSI-H endometrial kanserlerde hem hastalıksız sağkalım hem de toplam sağkalımın MSS tümörlere göre daha kötü olduğu gösterilmiş, MSI'nın bu tümör grubunda olumsuz prognostik bir faktör olabileceği belirtilmiştir. Bu bulgu, MSI'nın prognostik değerinin tümör tipine göre değiştiğini ve endometrial kanserde MSI'nın agresif biyolojik davranışla ilişkili olabileceğini göstermektedir (120).

Ürotelyal karsinomlarda MSI daha nadir olmakla birlikte, özellikle üst üriner trakt tümörlerinde daha yüksek oranlara ulaşabilmektedir. MSI-H ürotelyal tümörlerde prognoz ile ilişki heterojen olup bazı serilerde MSI'nın nüks riski veya metastatik potansiyel ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir; ancak veriler sınırlı olduğundan MSI, bu tümör grubunda henüz güvenilir bağımsız bir prognostik biyobelirteç olarak kabul edilmemektedir (119).

MSI-H durumunun en önemli klinik yansımalarından biri immünoterapiye duyarlılıktır. MMR bozukluğu bulunan tümörlerde yüksek mutasyon yükü ve artmış neoantijen sunumu ile birlikte PD-1 blokajına yanıt oranlarının belirgin biçimde yükseldiği ilk olarak Le ve arkadaşlarının çalışmasında gösterilmiş; bu çalışmada MSI-H/MMR kusurlu tümörlerde objektif yanıt oranı %40'ın üzerinde bulunmuş ve yanıtların çoğunun uzun süreli olduğu rapor edilmiştir (121). MSI-H tümörlerde immünoterapinin prognostik etkisi KEYNOTE-158 çalışmasının güncel analizleriyle daha da belirginleşmiştir. Bu çalışmada metastatik MSI-H non-kolorektal tümörlerde pembrolizumab tedavisi ile objektif yanıt oranı yaklaşık %30–35 olarak bulunmuş ve

medyan genel sağkalım 20 aya yaklaşarak MSI-H fenotipin immünoterapi çağında prognozu olumlu yönde değiştirebildiği gösterilmiştir (116).

Sonuç olarak MSI, kanser türüne göre değişmekle birlikte önemli bir prognostik ve prediktif biyobelirteçtir. Kolorektal ve gastrik kanserlerde iyi prognozla, endometrial kanserlerde ise daha kötü prognozla ilişkilendirilebilir. Aynı zamanda MSI-H fenotip, immünoterapiye yüksek yanıt oranlarıyla metastatik hastalıkta sağkalımı köklü biçimde değiştirebilen güçlü bir biyobelirteç olarak modern onkolojide önemli bir yer edinmiştir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) tarafından 2023-A3 Projesi kapsamında, 36147 numaralı proje olarak desteklenmiş olup; 2019-2022 yılları arasında baş boyun kanserleri (BBK) nedeniyle tanı ve tedavisi KBB kliniğinde yapılan 81 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmadır. 3 hasta grubu ve kontrol grubu olmak üzere 4 çalışma grubu oluşturulmuştur. (Grup1,2,3, sırasıyla Oral kavite 27, Larinks 27, diğer BBK 27 hasta ve grup 4 kontrol grubu 35 hasta) Hastaların yaş (60 yaş üstü ve altı), cinsiyet, evre, primer lokalizasyon, lenf nodu metastazı, histolojik diferansiyasyon, sigara, nüks, tedaviye yanıt, nüks zamanı, 3 yıllık sağ kalım oranları, tedavi (RT, KT, RT+KT, Cerrahi) klinikopatolojik değişkenleri kaydedildi. MSI tayini için spesmenler hastaların patoloji arşivindeki parafin bloklarından elde edilerek ve genetik laboratuvarında analizler gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalar daha önce cerrahi geçirmemiş, herhangi bir nedenle kemoradyoterapi almamış, immünolojik hastalığı olmayan hastalardan oluşmaktadır. MSI, beş mononükleotid tekrar markırı; BAT25, BAT26, Mono27, NR21 ve NR24 ile iki pentanükleotid tekrar markırı(Penta C ve Penta D) içeren yedi markır parafin bloklardan taranarak araştırıldı.

Parafin bloklardan DNA izolasyonu yapılarak MSI kiti (PROMEGA, USA) ile araştırıldı. Bir tümör MSI gösteriyorsa, tümör numunesindeki mikrosatellitleri aynı kişiden alınan normal bir doku ile karşılaştırarak MSI testi yapılabilir. (Sanger Sekans, (ABI 3130)/Sanger Dİzileme, USA.) Genomik DNA hem tümörden hem de normal dokudan çıkarılır, sonrasında kapiler elektroforez kullanılarak PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) bazlı tarama yapılır. Hastaların sağkalım analizleri yapılarak MSI sonuçları karşılaştırıldı. Tümör agresivitesi, sağ kalım, evre, primer lokalizasyon, lenf nodu metastazı, histoloji diferansiyasyon, nüks, nüks zamanı ile MSI arasındaki ilişki ve kontrol grubu ile bağlantısı değerlendirildi.

3.1. HASTALAR VE DOKU SPESMENLERİ

Bu retrospektif çalışmaya Hastanemizde, 2019-2022 yılları arasında, 4 yıl içinde KBB kliniğinde baş boyun kanserleri nedeniyle opere edilen hastalar dahil edildi. Hastaların patoloji arşivindeki parafin blokları çıkarılıp, 18 yaş ve üzeri baş

boyun tümörü nedeniyle opere olmuş 81 hasta dahil edildi. 3 hasta grubu ve 1 kontrol grubu oluşturuldu:

Grup 1: Oral kavite kanserleri 27 hasta,

Grup 2: Larinks kanserleri 27 hasta,

Grup 3: Diğer baş boyun kanserleri 27 hasta,

Grup4: Benign baş boyun hastalıkları nedeniyle opere olmuş 35 hasta,

toplam 116 hasta değerlendirildi.

Daha önce baş boyun tümörü nedeniyle cerrahi geçirmiş, herhangi bir nedenle kemoradyoterapi almış, immünolojik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların genetik laboratuvarında MSI analizi taraması yapıldı.

3.2. MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE TARAMASI

MSI analizi, çalışmamızda parafin bloklardan elde edilen DNA örnekleri üzerinde gerçekleştirilmiştir. DNA izolasyonu, formalinle fikse parafin bloklardan (FFPE) standart protokoller izlenerek yapılmıştır. İzolasyon sonrasında DNA kalitesi ve miktarı spektrofotometrik yöntemle (NanoDrop, Thermo Fisher Scientific, ABD) değerlendirilmiş, uygun yoğunluktaki örnekler analiz aşamasına alınmıştır.

MSI Analiz Sistemi (Sürüm 1.2), insan hücrelerinde MSI'yı tespit etmek için kullanılan floresan PCR tabanlı bir testtir. MSI tayini, PROMEGA MSI Analysis System, Version 1.2 (Promega Corporation, ABD) kiti kullanılarak yapılmıştır. Tipik olarak MSI analizi, MMR yetersizliği olabilecek test örneklerinden ve bunlara karşılık gelen normal örneklerden DNA amplifikasyonu ile elde edilen mikrosatellit markırlarının allelik profillerinin karşılaştırılmasını içerir. Test örneğinde mevcut olup karşılık gelen normal örnekte bulunmayan allellerin varlığı MSI göstergesidir.

MSI Analiz Sistemi, beş mononükleotid tekrar markırı (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24 ve MONO-27) ile iki pentanükleotid tekrar markırını (Penta C ve Penta D) içeren yedi markırın floresan işaretli primerlerle birlikte ko-amplifikasyonunu sağlar. Mononükleotid markırlar MSI tayininde, pentanükleotid markırlar ise olası örnek karışıklıkları veya kontaminasyonun tespitinde kullanılır.

PCR amplifikasyonu sonrasında elde edilen ürünler kapiler elektroforez (ABI Prism 3130 Genetic Analyzer, Applied Biosystems, ABD) cihazında ayrıştırılmıştır. Elde edilen elektroferogramlar, hem tümör dokusuna hem de aynı hastadan elde edilen normal doku örneğine ait DNA profilleri karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Bu karşılaştırma, mikrosatellit bölgelerindeki uzunluk değişikliklerinin saptanmasına olanak sağlamış ve böylece MSI durumu belirlenmiştir.

Tümör dokusunda normal dokuya kıyasla bir veya birden fazla lokusta allel kayması (allelic shift) gözlenmesi durumunda örnek MSI pozitif olarak kabul edilmiştir. Elde edilen pozitif örnekler, doğrulama amacıyla Sanger dizileme yöntemi (ABI 3130 Genetic Analyzer, ABD) kullanılarak yeniden analiz edilmiştir. Bu aşamada, MSI pozitif tümör örneklerinin hedef bölgeleri sekanslanmış, baz diziliminde gözlenen ins/del paternleri ayrıntılı olarak tanımlanmıştır.

Bu yaklaşım sayesinde hem PCR-temelli fragment analizi hem de sekans doğrulama yöntemi birlikte kullanılarak sonuçların güvenilirliği artırılmıştır. Böylelikle, MSI statüsünün belirlenmesi, tümörün moleküler profili ve potansiyel immünoterapötik yanıt öngörüsü açısından yüksek duyarlılıkla gerçekleştirilmiştir.

Genellikle, beş mononükleotid belirteçten oluşan bir panel kullanıldığında, belirteçlerin %40'ından fazlası değişmişse (yani 5 belirteçten ≥ 2 'si), örnek MSI-H olarak sınıflandırılır. %40'tan az ancak en az bir belirteçte değişiklik saptanmışsa, örnek MSI-L olarak kabul edilir. Hiçbir belirteçte değişiklik gözlenmeyen örnekler ise MSS olarak değerlendirilir. Pentanükleotid belirteçler, MSI sınıflandırması amacıyla kullanılmaz. Analiz sırasında kullanılan algoritmalar, belirlenmiş referans gen bölgeleri ile karşılaştırma yaparak mikrosatellit bölgelerinde instabilite varlığını tespit

etti. MSI durumu, literatürde tanımlandığı şekilde, belirlenen eşik değerler esas alınarak MSI-H, MSI-L veya MSS olarak sınıflandırıldı.

3.3. VERİLERİN ANALİZİ

Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare test istatistiği verildi. İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2024 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Oral kavite kanseri olanların %59,3'ü (n=16), <60 yaş, %40,7'si (n=11) >60 yaş, larinks kanseri olanların %25,9'u (n=7) <60 yaş, %74,1'i (n=20) >60 yaş, diğer boyun kanseri olanların %51,9'u (n=14) <60 yaş, %48,1'i (n=13) >60 yaş, kontrol grubundaki bireylerin %65,7'si (n=23) <60 yaş, %34,3'ü (n=12) >60 yaş grubundadır. Gruplara göre yaş gruplaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=10,554$, $p=0,014$). Ayrıca gruplara göre cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=26,224$, $p<0,001$). Larinks kanseri olanların tamamı erkek iken, oral kavite kanseri olanların %70,4'ü (n=19), diğer baş boyun kanseri olanların %74,1'i (n=20), kontrol grubundaki bireylerin %40,0'ının (n=14) erkek olduğu belirlenmiştir. Gruplara göre MSI açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 44).

Tablo 44. Gruplara göre MSI, yaş, cinsiyet karşılaştırılması

	Oral Kavite Kanseri (n=27)	Larinks Kanseri (n=27)	Diğer Baş Boyun Kanseri (n=27)	Kontrol Grubu (n=35)	Test istatistiği	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	χ^2	p
MSI						
Stabil	22 (81,5)	22 (81,5)	25 (92,6)	34 (97,1)	$\chi^2=10,784$	0,095
İnstabil high	2 (7,4)	3 (11,1)	2 (7,4)	0 (0,0)		
İnstabil low	3 (11,1)	2 (7,4)	0 (0,0)	1 (2,9)		
Yaş						
<60 yaş	16 (59,3)	7 (25,9)	14 (51,9)	23 (65,7)	$\chi^2=10,554$	0,014
>60 yaş	11 (40,7)	20 (74,1)	13 (48,1)	12 (34,3)		
Cinsiyet						
Kadın	8 (29,6)	0 (0,0)	7 (25,9)	21 (60,0)	$\chi^2=26,224$	<0,001
Erkek	19 (70,4)	27 (100,0)	20 (74,1)	14 (40,0)		

χ^2 :Ki kare Testi

Oral kavite kanseri olanların %3,7'si (n=1) T3, %3,7'si (n=1) T4 evresinde, larinks kanseri olanların %22,2'si (n=6) T3, %29,6'sı (n=8) T4 evresinde, diğer boyun kanseri olanların %18,5'i (n=5) T3, %11,1'i (n=3) T4 evresindedir. Gruplara göre T evresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=20,953$, $p=0,007$). Ayrıca gruplara göre evreleme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=6,618$, $p=0,037$). Oral kavite kanseri olanların %29,6'sı

(n=8), larinks kanseri olanların %63,0'ü (n=17), diğer boyun kanseri olanların %55,6'sı (n=15) ileri evrededir. Gruplara göre N ve M evreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 45).

Tablo 45. Gruplara göre evrelerin karşılaştırılması

	Oral Kavite Kanseri (n=27)	Larinks Kanseri (n=27)	Diğer Baş Boyun Kanseri (n=27)	Test istatistiği	
	n (%)	n (%)	n (%)	χ^2	p
T					
In situ	2 (7,4)	1 (3,7)	0 (0,0)	$\chi^2=20,953$	0,007
T1	15 (55,6)	4 (14,8)	12 (44,5)		
T2	8 (29,6)	8 (29,6)	7 (25,9)		
T3	1 (3,7)	6 (22,2)	5 (18,5)		
T4	1 (3,7)	8 (29,6)	3 (11,1)		
N					
N0	20 (74,1)	22 (81,5)	18 (66,7)	$\chi^2=8,895$	0,180
N1	3 (11,1)	1 (3,7)	7 (25,9)		
N2	2 (7,4)	2 (7,4)	0 (0,0)		
N3	2 (7,4)	2 (7,4)	2 (7,4)		
M					
M0	27 (100,0)	26 (96,3)	27 (100,0)	$\chi^2=2,222$	0,329
M1	0 (0,0)	1 (3,7)	0 (0,0)		
Evreleme					
Erken evre	19 (70,4)	10 (37,0)	12 (44,4)	$\chi^2=6,618$	0,037
İleri evre	8 (29,6)	17 (63,0)	15 (55,6)		

χ^2 :Ki kare Testi

Oral kavite kanseri olanların %14,8'i (n=4) Lezyon Eksizyonu, %18,5'i (n=5) Alt Dudak Wedge Rezeksiyon, %3,7'si (n=1) Lezyon Eksizyonu+Sağ Boyun Diseksiyonu, %22,2'si (n=6) Hemiglossektomi+Boyun Diseksiyonu, %25,9'u (n=7) Alt Dudak Wedge Rezeksiyon+Boyun Diseksiyonu, %14,8'i (n=4) diğer ameliyat,

Larinks kanseri olanların %48,1'i (n=13) Total Larenjektomi+Bilateral Boyun Diseksiyonu, %44,4'ü (n=12) Parsiyel Larenjektomi, %7,4'ü (n=2) diğer ameliyat

Diğer boyun kanseri olanların %3,7'si (n=1) Total Larenjektomi+Bilateral Boyun Diseksiyonu, %29,6'sı (n=8) Lezyon Eksizyonu, %14,8'i (n=4) Tors, %11,1'i (n=3) Parotidektomi+Boyun Diseksiyonu, %7,4'ü (n=2) Tiroidektomi+Bilateral

Boyun Diseksiyonu, %3,7'si (n=1) Lezyon Eksizyonu+Sag Boyun Diseksiyonu, %7,4'ü (n=2) Lezyon Eksizyonu+Parotidektomi+Sol Boyun Diseksiyonu, %22,2'si (n=6) diğer ameliyatlardan olduğu belirlenmiştir.

Gruplara göre yapılan ameliyat açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=95,242$, $p<0,001$) (Tablo 46).

Tablo 46. Gruplara göre yapılan operasyonların dağılımı

	Oral Kavite Kanseri (n=27)	Larinks Kanseri (n=27)	Diğer Baş Boyun Kanseri (n=27)	Test istatistiği	
				χ^2	p
Ameliyat	n (%)	n (%)	n (%)		
Total					
Larenjektomi+Bilateral Boyun Diseksiyonu	0 (0,0)	13 (48,1)	1 (3,7)		
Parsiyel Larenjektomi	0 (0,0)	12 (44,4)	0 (0,0)		
Lezyon Eksizyonu	4 (14,8)	0 (0,0)	8 (29,6)		
Alt Dudak Wedge Rezeksiyon	5 (18,5)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Tors	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (14,8)		
Parotidektomi+Boyun Diseksiyonu	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (11,1)		
Tiroidektomi+Bilateral Boyun Diseksiyonu	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,4)	$\chi^2=95,242$	<0,001
Lezyon Eksizyonu+Sag Boyun Diseksiyonu	1 (3,7)	0 (0,0)	1 (3,7)		
Lezyon Eksizyonu+Parotidektomi+ Sol Boyun Diseksiyonu	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,4)		
Hemiglossektomi+ Boyun Diseksiyonu	6 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Alt Dudak Wedge Rezeksiyon+Boyun Diseksiyonu	7 (25,9)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Diğer	4 (14,8)	2 (7,4)	6 (22,2)		

χ^2 :Ki kare Testi

Oral kavite kanseri olanların %11,1'inde (n=3) primer lokalizasyon bukkal mukoza, %22,2'sinde (n=6) dil, %51,9'unda (n=14) dudak, %14,8'inde (n=4) diğer,

Larinks kanseri olanların tamamından primer lokalizasyon larinks

Diğer boyun kanseri olanların %22,2'sinde (n=6) primer lokalizasyon burun cildi, %14,8'inde (n=4) dil kökü, %11,1'inde (n=3) kulak cildi, %18,5'inde (n=5) parotis, %14,8'inde (n=4) tiroid, %18,5'inde (n=5) diğer,

Kontrol grubunda olan bireylerin %2,9'unda (n=1) primer lokalizasyon bukkal mukoza, %8,6'sında (n=3) burun cildi, %14,3'ünde (n=5) dil, %8,6'sında (n=3) dudak, %8,6'sında (n=3) kulak cildi, %2,9'unda (n=1) larinks, %5,7'sinde (n=2) parotis, %11,4'ünde (n=4) tiroid, %37,1'inde (n=13) diğer lokalizasyonlardır.

Gruplara göre primer lokalizasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=194,530$, $p<0,001$) (Tablo 47).

Tablo 47. Gruplara göre primer lokalizasyon dağılımı

	Oral Kavite Kanseri (n=27)	Larinks Kanseri (n=27)	Diğer Baş Boyun Kanseri (n=27)	Kontrol Grubu (n=35)	Test istatistiği	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	χ^2	p
Primer Lokalizasyon						
Bukkal Mukoza	3 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	$\chi^2=194,530$	<0,001
Burun Cildi	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (22,2)	3 (8,6)		
Dil	6 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (14,3)		
Dil Kökü	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (14,8)	0 (0,0)		
Dudak	14 (51,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (8,6)		
Kulak Cildi	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (11,1)	3 (8,6)		
Transglottik Larinks	0 (0,0)	14 (51,8)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Supraglottik Larinks	0 (0,0)	7 (25,9)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Glottik Larinks	0 (0,0)	6 (22,2)	0 (0,0)	1 (2,9)		
Parotis	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (18,5)	2 (5,7)		
Tiroid	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (14,8)	4 (11,4)		
Diğer	4 (14,8)	0 (0,0)	5 (18,5)	13 (37,1)		

χ^2 :Ki kare Testi

Gruplara göre lenf nodu metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=16,238$, $p=0,001$). Oral kavite kanseri olanların

%25,9'unda (n=7), larinks kanseri olanların %22,2'sinde (n=6), diğer boyun kanseri olanların %25,9'unda (n=7) lenf nodu metastazı saptandı (Tablo 48).

Tablo 48. Gruplara göre lenf nodu metastaz dağılımı

	Oral Kavite Kanseri (n=27)	Larinks Kanseri (n=27)	Diğer Baş Boyun Kanseri (n=27)	Test istatistiği	
	n (%)	n (%)	n (%)	χ^2	p
Lenf Nodu Metastaz					
Yok	20 (74,1)	21 (77,8)	20 (74,1)	$\chi^2=16,238$	0,001
Var	7 (25,9)	6 (22,2)	7 (25,9)		

χ^2 :Ki kare Testi

Oral kavite kanseri olanların %3,7'sinde (n=1) patolojik tanı Az diferansiye SCC, %25,9'unda (n=7) İyi diferansiye SCC, %40,7'sinde (n=11) Orta derece diferansiye SCC, %7,4'ünde (n=2) İn situ SCC, %3,7'sinde (n=1) duktal karsinom, %7,4'ünde (n=2) Düşük dereceli mukoepidermoid CA, %11,1'inde (n=3) diğer patolojik tanılar,

Larinks kanseri olanların %11,1'inde (n=3) Az diferansiye SCC, %33,3'ünde (n=9) İyi diferansiye SCC, %51,9'unda (n=14) Orta derece diferansiye SCC, %3,7'sinde (n=1) İn situ SCC,

Diğer boyun kanseri olanların %7,4'ünde (n=2) Az diferansiye SCC, %7,4'ünde (n=2) İyi diferansiye SCC, %18,5'inde (n=5) Orta derece diferansiye SCC, %7,4'ünde (n=2) duktal karsinom, %11,1'inde (n=3) Papiller tiroid CA klasik varyant, %7,4'ünde (n=2) BCC infiltratif tıp, %40,7'sinde (n=11) diğer patolojik tanılar

Kontrol grubunda olanların %8,6'sında (n=3) Skuamöz hiperplazi, %5,7'sinde (n=2) Multinodüler guatr, %8,6'sında (n=3) Lipom, %5,7'sinde (n=2) Inverted papillom, %5,7'sinde (n=2) Reaktif lenfoid hiperplazi, %65,7'sinde (n=23) diğer patolojik tanılar olduğu belirlenmiştir.

Gruplara göre patolojik tanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=140,810$, $p<0,001$) (Tablo 49).

Tablo 49. Gruplara göre patolojik tanı dağılımı

	Oral Kavite Kanseri (n=27)	Larinks Kanseri (n=27)	Diğer Baş Boyun Kanseri (n=27)	Kontrol Grubu (n=35)	Test istatistiği	
					χ^2	p
Patolojik Tanı	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Az diferansiye SCC	1 (3,7)	3 (11,1)	2 (7,4)	0 (0,0)	$\chi^2=140,810$	<0,001
İyi diferansiye SCC	7 (25,9)	9 (33,3)	2 (7,4)	0 (0,0)		
Orta derece diferansiye SCC	11 (40,7)	14 (51,9)	5 (18,5)	0 (0,0)		
İn situ SCC	2 (7,4)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Duktal karsinom	1 (3,7)	0 (0,0)	2 (7,4)	0 (0,0)		
Skvamöz hiperplazi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (8,6)		
Papiller tiroid CA klasik varyant	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (11,1)	0 (0,0)		
Multinodüler guatr	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,7)		
Lipom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (8,6)		
BCC infiltratif tip	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,4)	0 (0,0)		
Düşük dereceli mukoepidermoid CA	2 (7,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Inverted papillom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,7)		
Reaktif lenfoid hiperplazi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,7)		
Diğer	3 (11,1)	0 (0,0)	11 (40,7)	23 (65,7)		

 χ^2 :Ki kare Testi

Gruplara göre sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=24,779$, $p<0,001$). Oral kavite kanseri olanların %55,6'sında (n=15), larinks kanseri olanların %96,3'ünde (n=26), diğer boyun kanseri olanların %51,9'unda (n=14), kontrol grubunda yer alanların %34,3'ünde (n=12) sigara kullanımı vardır (Tablo 50).

Tablo 50. Gruplara göre sigara kullanımı dağılımı

	Oral Kavite Kanseri (n=27)	Larinks Kanseri (n=27)	Diğer Baş Boyun Kanseri (n=27)	Kontrol Grubu (n=35)	Test istatistiği	
					χ^2	p
Sigara Kullanımı	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Yok	12 (44,4)	1 (3,7)	13 (48,1)	23 (65,7)	$\chi^2=24,779$	<0,001
Var	15 (55,6)	26 (96,3)	14 (51,9)	12 (34,3)		

 χ^2 :Ki kare Testi

Gruplara göre nüks varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=16,413$, $p=0,001$). Oral kavite kanseri olanların %11,1'inde

(n=3), larinks kanseri olanların %29,6'sında (n=8), diğer boyun kanseri olanların %22,2'sinde (n=6) nüks var iken, kontrol grubunda yer alanların hiçbirinde nüks olmamıştır (Tablo 51).

Tablo 51. Gruplara göre nüks varlığı dağılımı

	Oral Kavite Kanseri (n=27)	Larinks Kanseri (n=27)	Diğer Baş Boyun Kanseri (n=27)	Kontrol Grubu (n=35)	Test istatistiği	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	χ^2	p
Nüks						
Yok	24 (88,9)	19 (70,4)	21 (77,8)	35 (100,0)	$\chi^2=16,413$	0,001
Var	3 (11,1)	8 (29,6)	6 (22,2)	0 (0,0)		

χ^2 :Ki kare Testi

Gruplara göre nüks zamanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 52).

Tablo 52. Gruplara göre nüks zamanı dağılımı

	Oral Kavite Kanseri (n=27)	Larinks Kanseri (n=27)	Diğer Baş Boyun Kanseri (n=27)	Test istatistiği	
	n (%)	n (%)	n (%)	χ^2	p
Nüks Zamanı					
1.yıl	1 (33,3)	7 (87,5)	5 (83,3)	$\chi^2=7,795$	0,099
2.yıl	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (16,7)		
3.yıl	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)		

χ^2 :Ki kare Testi

Gruplara göre tedavi yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=17,227$, $p=0,001$). Oral kavite kanseri olanların %85,2'sinde (n=23), larinks kanseri olanların %66,7'sinde (n=18), diğer boyun kanseri olanların %81,5'inde (n=22), kontrol grubunda yer alanların tamamında tedaviye yanıt olduğu belirlenmiştir (Tablo 53).

Tablo 53. Gruplara göre tedavi yanıtı dağılımı

	Oral Kavite Kanseri (n=27)	Larinks Kanseri (n=27)	Diğer Baş Boyun Kanseri (n=27)	Kontrol Grubu (n=35)	Test istatistiği	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	χ^2	p
Tedavi Yanıtı						
Yok	4 (14,8)	9 (33,3)	5 (18,5)	0 (0,0)	$\chi^2=17,227$	0,001
Var	23 (85,2)	18 (66,7)	22 (81,5)	35 (100,0)		

 χ^2 :Ki kare Testi

Gruplara göre 3 yıllık sağ kalım durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=13,722$, $p=0,003$). Oral kavite kanseri olanların %11,1'inde (n=3), larinks kanseri olanların %25,9'unda (n=7), diğer boyun kanseri olanların %18,5'inde (n=5) 3 yıllık sağ kalımda mortalite gelişirken, kontrol grubunda yer alanların hiçbirinde mortalite gelişmemiştir (Tablo 54).

Tablo 54. Gruplara göre 3 yıllık sağ kalım durumu dağılımı

	Oral Kavite Kanseri (n=27)	Larinks Kanseri (n=27)	Diğer Baş Boyun Kanseri (n=27)	Kontrol Grubu (n=35)	Test istatistiği	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	χ^2	p
3 Yıllık Sağ Kalım						
Sağ	24 (88,9)	20 (74,1)	22 (81,5)	35 (100,0)	$\chi^2=13,722$	0,003
Ex	3 (11,1)	7 (25,9)	5 (18,5)	0 (0,0)		

 χ^2 :Ki kare Testi

Oral kavite kanseri olanların %22,2'sinde (n=6) Perinöral İnvazyon olduğu belirlenmiştir (Tablo 55).

Tablo 55. Oral kavite kanseri olan bireylerde perinöral invazyon dağılımı

	Oral Kavite Kanseri (n=27)
	n (%)
Perinöral İnvazyon (PNI)	
Yok	21 (77,8)
Var	6 (22,2)

Oral kavite kanseri olan bireylerin %70,4'ünde (n=19) tedavi cerrahi, %14,8'inde (n=4) cerrahi sonrası KRT, %14,8'inde (n=4) cerrahi sonrası RT,

Larinks kanseri olan bireylerin %48,2'sinde (n=13) tedavi cerrahi, %40,7'sinde (n=11) cerrahi sonrası KRT, %11,1'inde (n=3) cerrahi sonrası RT,

Diğer boyun kanseri olan bireylerin %51,9'unda (n=14) tedavi cerrahi, %33,3'ünde (n=9) cerrahi sonrası KRT, %3,7'sinde (n=1) cerrahi sonrası RAI, %11,1'inde (n=3) cerrahi sonrası RT,

Kontrol grubunda yer alan bireylerin tamamında tedavi cerrahidir.

Gruplara göre tedavi durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=38,547$, $p<0,001$) (Tablo 56).

Tablo 56. Gruplara göre tedavi durumu karşılaştırılması

	Oral Kavite Kanseri (n=27)	Larinks Kanseri (n=27)	Diğer Baş Boyun Kanseri (n=27)	Kontrol Grubu (n=35)	Test istatistiği	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	χ^2	p
Tedavi						
Cerrahi	19 (70,4)	13 (48,2)	14 (51,9)	35 (100,0)	$\chi^2=38,547$	<0,001
Cerrahi sonrası KRT	4 (14,8)	11 (40,7)	9 (33,3)	0 (0,0)		
Cerrahi sonrası RAI	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7)	0 (0,0)		
Cerrahi sonrası RT	4 (14,8)	3 (11,1)	3 (11,1)	0 (0,0)		

χ^2 :Ki kare Testi

Oral Kavite Kanseri grubunda MSI durumuna göre yaş, cinsiyet, T evresi, N evresi, evreleme, lenf nodu metastazı, sigara kullanımı, nüks, tedavi yanıtı, 3 yıllık sağ kalım, perinöral invazyon (PNI) ve tedavi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 57).

Tablo 57. Oral kavite kanser grubunda MSI durumuna göre parametrelerin karşılaştırılması

	Stabil (n=22) n (%)	İnstabil High (n=2) n (%)	İnstabil Low (n=3) n (%)	Test istatistiği	
				χ^2	p
Yaş					
<60 yaş	14 (63,6)	1 (50,0)	1 (33,3)	$\chi^2=1,066$	0,587
>60 yaş	8 (36,4)	1 (50,0)	2 (66,7)		
Cinsiyet					
Kadın	8 (36,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	$\chi^2=3,974$	0,137
Erkek	14 (63,6)	2 (100,0)	3 (100,0)		
T					
In situ	1 (4,5)	1 (50,0)	0 (0,0)	$\chi^2=8,792$	0,360
T1	12 (54,7)	0 (0,0)	3 (100,0)		
T2	7 (31,8)	1 (50,0)	0 (0,0)		
T3	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)		
T4	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)		
N					
N0	15 (68,2)	2 (100,0)	3 (100,0)	$\chi^2=3,382$	0,760
N1	3 (13,6)	0 (0,0)	0 (0,0)		
N2	2 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)		
N3	2 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)		
M					
M0	22 (100,0)	2 (100,0)	3 (100,0)	-	-
Evreleme					
Erken evre	15 (68,2)	1 (50,0)	3 (100,0)	$\chi^2=2,521$	0,283
İleri evre	7 (31,8)	1 (50,0)	0 (0,0)		
Lenf Nodu Metastaz					
Yok	15 (68,2)	2 (100,0)	3 (100,0)	$\chi^2=3,382$	0,184
Var	7 (31,8)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Sigara Kullanımı					
Yok	12 (54,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	$\chi^2=4,118$	0,150
Var	10 (45,5)	2 (100,0)	3 (100,0)		
Nüks					
Yok	19 (86,4)	2 (100,0)	3 (100,0)	$\chi^2=1,311$	0,519
Var	3 (13,6)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Nüks Zamanı					
1.yıl	1 (33,3)	-	-	-	-
2.yıl	2 (66,7)	-	-		
Tedavi Yanıtı					
Yok	3 (13,6)	1 (50,0)	0 (0,0)	$\chi^2=2,354$	0,308
Var	19 (86,4)	1 (50,0)	3 (100,0)		
3 Yıllık Sağ Kalım					
Sağ	20 (90,9)	1 (50,0)	3 (100,0)	$\chi^2=2,660$	0,264
Ex	2 (9,1)	1 (50,0)	0 (0,0)		
Perinöral İnvazyon (PNI)					
Yok	16 (72,7)	2 (100,0)	3 (100,0)	$\chi^2=2,822$	0,244
Var	6 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Tedavi					
Cerrahi	14 (63,6)	2 (100,0)	3 (100,0)	$\chi^2=3,974$	0,410
Cerrahi sonrası KRT	4 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Cerrahi sonrası RAI	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Cerrahi sonrası RT	4 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)		

χ^2 :Ki kare Testi

Larinks Kanseri grubunda MSI durumuna göre yaş, cinsiyet, T evresi, N evresi, evreleme, lenf nodu metastazı, sigara kullanımı, nüks, tedavi yanıtı, 3 yıllık sağ kalım ve

tedavi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 58).

Tablo 58. Larinks kanser grubunda MSI durumuna göre parametrelerin karşılaştırılması

	Stabil (n=22)	İnstabil High (n=3)	İnstabil Low (n=2)	Test istatistiği	
	n (%)	n (%)	n (%)	χ^2	p
Yaş					
<60 yaş	5 (22,7)	1 (33,3)	1 (50,0)	$\chi^2=0,729$	0,694
>60 yaş	17 (77,3)	2 (66,7)	1 (50,0)		
Cinsiyet					
Erkek	22 (100,0)	3 (100,0)	2 (100,0)	-	-
T					
In situ	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	$\chi^2=4,396$	0,820
T1	4 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)		
T2	7 (31,8)	1 (33,3)	0 (0,0)		
T3	4 (18,2)	1 (33,3)	1 (50,0)		
T4	6 (27,3)	1 (33,3)	1 (50,0)		
N					
N0	17 (77,3)	3 (100,0)	2 (100,0)	$\chi^2=2,293$	0,891
N1	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)		
N2	2 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)		
N3	2 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)		
M					
M0	21 (95,5)	3 (100,0)	2 (100,0)	$\chi^2=0,418$	0,811
M1	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Evreleme					
Erken evre	9 (40,9)	1 (33,3)	0 (0,0)	$\chi^2=2,008$	0,366
İleri evre	13 (59,1)	2 (66,7)	2 (100,0)		
Lenf Nodu Metastaz					
Yok	16 (72,7)	3 (100,0)	2 (100,0)	$\chi^2=2,822$	0,244
Var	6 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Sigara Kullanımı					
Yok	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	$\chi^2=0,418$	0,811
Var	21 (95,5)	3 (100,0)	2 (100,0)		
Nüks					
Yok	15 (68,2)	2 (66,7)	2 (100,0)	$\chi^2=1,475$	0,478
Var	7 (31,8)	1 (33,3)	0 (0,0)		
Nüks Zamanı					
1.yıl	6 (85,7)	1 (100,0)	-	-	0,875*
2.yıl	1 (14,3)	0 (0,0)	-		
Tedavi Yanıtı					
Yok	7 (31,8)	2 (66,7)	0 (0,0)	$\chi^2=3,031$	0,220
Var	15 (68,2)	1 (33,3)	2 (100,0)		
3 Yıllık Sağ Kalım					
Sağ	17 (77,3)	1 (33,3)	2 (100,0)	$\chi^2=3,502$	0,174
Ex	5 (22,7)	2 (66,7)	0 (0,0)		
Tedavi					
Cerrahi	11 (50,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	$\chi^2=7,193$	0,126
Cerrahi sonrası KRT	9 (40,9)	0 (0,0)	2 (100,0)		
Cerrahi sonrası RAI	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Cerrahi sonrası RT	2 (9,1)	1 (33,3)	0 (0,0)		

χ^2 :Ki kare Testi, *Fisher Exact sonuçları verilmiştir.

Diğer boyun Kanser grubunda MSI durumuna göre yaş, cinsiyet, T evresi, N evresi, evreleme, lenf nodu metastazı, sigara kullanımı, nüks, tedavi yanıtı, 3 yıllık sağ kalım ve tedavi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 59).

Tablo 59. Diğer boyun kanser grubunda MSI durumuna göre parametrelerin karşılaştırılması

	Stabil (n=25)	İnstabil High (n=2)	Test istatistiği	
	n (%)	n (%)	χ^2	p
Yaş				
<60 yaş	12 (48,0)	2 (100,0)	-	0,259*
>60 yaş	13 (52,0)	0 (0,0)		
Cinsiyet				
Kadın	6 (24,0)	1 (50,0)	-	0,459*
Erkek	19 (76,0)	1 (50,0)		
T				
T1	12 (48,0)	0 (0,0)	$\chi^2=3,513$	0,319
T2	6 (24,0)	1 (50,0)		
T3	4 (16,0)	1 (50,0)		
T4	3 (12,0)	0 (0,0)		
N				
N0	17 (68,0)	1 (50,0)	$\chi^2=3,762$	0,152
N1	7 (28,0)	0 (0,0)		
N3	1 (4,0)	1 (50,0)		
M				
M0	25 (100,0)	2 (100,0)	-	-
Evreleme				
Erken evre	12 (48,0)	0 (0,0)	-	0,299*
İleri evre	13 (52,0)	2 (100,0)		
Lenf Nodu Metastaz				
Yok	19 (76,0)	1 (50,0)	-	0,459*
Var	6 (24,0)	1 (50,0)		
Sigara Kullanımı				
Yok	13 (52,0)	0 (0,0)	-	0,259*
Var	12 (48,0)	2 (100,0)		
Nüks				
Yok	20 (80,0)	1 (50,0)	-	0,402*
Var	5 (20,0)	1 (50,0)		
Nüks Zamanı				
1.yıl	4 (80,0)	1 (100,0)	-	0,833*
2.yıl	1 (20,0)	0 (0,0)		
Tedavi Yanıtı				
Yok	4 (16,0)	1 (50,0)	-	0,342*
Var	21 (84,0)	1 (50,0)		
3 Yıllık Sağ Kalım				
Sağ	21 (84,0)	1 (50,0)	-	0,342*
Ex	4 (16,0)	1 (50,0)		
Tedavi				
Cerrahi	14 (56,0)	0 (0,0)	$\chi^2=4,161$	0,245
Cerrahi sonrası KRT	8 (32,0)	1 (50,0)		
Cerrahi sonrası RAI	1 (4,0)	0 (0,0)		
Cerrahi sonrası RT	2 (8,0)	1 (50,0)		

χ^2 :Ki kare Testi, *Fisher Exact sonuçları verilmiştir.

MSI stabil olanların %62,3'ü (n=43), MSI-High ve MSI-Low olanların tamamı sigara kullanmaktadır. MSI durumuna göre sigara kullanım durumu açısından istatistiksel

olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=10,251$, $p=0,006$). MSI-High ve MSI-Low olanların sigara kullanım oranı stabil olanlara göre daha yüksektir. MSI stabil olanların %79,7'sinde ($n=55$), MSI-High olanların %42,9'unda ($n=3$), MSI-Low olanların tamamında tedavi yanıtı var olduğu belirlenmiştir. MSI durumuna göre tedavi yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=6,645$, $p=0,036$). MSI-Low olanların tedavi yanıt var olma oranı MSI-Stabil ve MSI-High olanlara göre daha yüksektir. MSI stabil olanların %15,9'u ($n=11$), MSI-High olanların %57,1'inde ($n=4$) mortalite gelişirken, MSI-Low olanların hiçbirinde mortalite gelişmemiştir. MSI durumuna göre 3 yıllık sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=7,523$, $p=0,023$). MSI-High olanlarda mortalite oranı MSI-Stabil ve MSI-Low olanlara göre daha yüksektir. MSI durumuna göre lenf nodu metastazı, nüks, nüks zamanı, tedavi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 60).

Tablo 60. MSI durumuna göre parametrelerin karşılaştırılması

	Stabil (n=69)	İnstabil High (n=7)	İnstabil Low (n=5)	Test istatistiği	
	n (%)	n (%)	n (%)	χ^2	p
Lenf Nodu Metastaz					
Yok	50 (72,5)	6 (85,7)	5 (100,0)	$\chi^2=3,588$	0,166
Var	19 (27,5)	1 (14,3)	0 (0,0)		
Sigara Kullanımı					
Yok	26 (37,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	$\chi^2=10,251$	0,006
Var	43 (62,3)	7 (100,0)	5 (100,0)		
Nüks					
Yok	54 (78,3)	5 (71,4)	5 (100,0)	$\chi^2=2,604$	0,272
Var	15 (21,7)	2 (28,6)	0 (0,0)		
Nüks Zamanı					
1.yıl	11 (73,3)	2 (100,0)	-	$\chi^2=1,153$	0,562
2.yıl	3 (20,0)	0 (0,0)	-		
3.yıl	1 (6,7)	0 (0,0)	-		
Tedavi Yanıtı					
Yok	14 (20,3)	4 (57,1)	0 (0,0)	$\chi^2=6,645$	0,036
Var	55 (79,7)	3 (42,9)	5 (100,0)		
3 Yıllık Sağ Kalım					
Sağ	58 (84,1)	3 (42,9)	5 (100,0)	$\chi^2=7,523$	0,023
Ex	11 (15,9)	4 (57,1)	0 (0,0)		
Tedavi					
Cerrahi	39 (56,6)	4 (57,1)	3 (60,0)	$\chi^2=3,550$	0,737
Cerrahi sonrası KRT	21 (30,4)	1 (14,3)	2 (40,0)		
Cerrahi sonrası RAI	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Cerrahi sonrası RT	8 (11,6)	2 (28,6)	0 (0,0)		

5. TARTIŞMA

Baş ve boyun kanserleri, dünya genelinde yaklaşık 890.000 yeni vaka ile yedinci en sık görülen tümör grubudur (122). Lokal ileri evre hastalığı olan baş boyun kanserlerinde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapinin kombinasyonuna rağmen sağ kalım oranları uzun süredir istenilen düzeye ulaşmamıştır; örneğin baş boyun SCC olgularında 5 yıllık sağ kalım oranları tüm evreleri kapsayan çalışma verilerine göre %35 ile %70 arasında değişmektedir (123). Bu nedenle, hastalığın ileri evrelerinde tedavi etkinliğini artırmaya yönelik yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

BBK, genetik ve epigenetik değişikliklerin yanı sıra çevresel faktörler (tütün, alkol, HPV) ile etkileşime giren heterojen tümörlerdir. Tümör biyolojisinin anlaşılmasında genetik instabilite önemli bir rol oynar ve bu bağlamda MSI biyolojik agresiviteyi yansıtan önemli bir moleküler belirteç olarak ön plana çıkmaktadır (51,124,125). DNA MMR sistemi, DNA replikasyonu sırasında oluşan hataları düzelterken temel bir mekanizmadır; bu sistemdeki bozukluklar, MSI-H tümörlerde yüksek TMB, gen ekspresyonunda düzensizlik ve immün mikroçevreye adaptif değişiklikler ile ilişkilidir (126,127).

Literatürde, Baş boyun kanserlerinde, MSI/MMR kaybı durumunun biyolojik davranış ve klinik prognoz üzerindeki etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışmada değişken sonuçlar saptanmıştır. Bunun temel nedeni; çalışmalarda kullanılan hasta kohortlarının nispeten küçük olması, farklı anatomik bölgelerden elde edilen tümör örneklerinin birlikte değerlendirilmesi, kullanılan MSI belirleme yöntemlerinin (PCR-temelli panel, IHC ile MMR protein ekspresyonu vb.) değişkenlik göstermesi ve doku-tipleri arasındaki biyolojik farklılıkların göz ardı edilmesidir. Bu metodolojik heterojenite, literatürde raporlanan bulguların karşılaştırılabilirliğini azaltmakta ve MSI/MMR kaybının baş-boyun kanserlerindeki gerçek prognostik değerinin netleşememesine yol açmaktadır.

MSI-H veya MMR kusurlu tümörler, CD8+ T hücreleri ile zengin bir infiltrasyona sahip olup, immün kontrol noktası proteinleri (PD-1, PD-L1) daha yüksek seviyelerde ifade eder. Bu durum, MSI-H tümörlerin immün yanıtını

güçlendirirken, tümör progresyonu ve invazyon özellikleri ile de korelasyon gösterebilir (128,129). Literatürde, MMR proteini ekspresyonunun azalması ve hMLH1/hMSH2 genlerinin promoter hipermetilasyonu, tümör evresi, diferansiasyon derecesi, PNI ve kemik invazyonu ile ilişkilendirilmiştir (121,130). Bu veriler, MSI tayininin baş-boyun kanserlerinde biyolojik agresiviteyi belirlemede klinik olarak anlamlı olduğunu desteklemektedir.

MSI tayini, cerrahi sınırların değerlendirilmesinde de prognostik değer taşımaktadır. Histopatolojik olarak negatif olan cerrahi kenarlarda MSI tespiti, lokal nüks riskini öngördüğü düşünülmektedir (125). Benzer şekilde, Oral kavite SCC olgularında yapılan diğer çalışmalarda, MSI varlığının histolojik olarak negatif cerrahi sınır olmasına rağmen lokal nüks riskini artırdığı gösterilmiştir (131). Bu bulgular, MSI'nın cerrahi sonrası takip stratejilerini belirlemede kullanılabilecek değerli bir moleküler belirteç olduğunu düşündürmektedir. Oral kavite SCC örneklerinde yapılan çalışmalarda, MMR bozukluğu ile birlikte MSI varlığının tümör evresi ve diferansiasyon derecesi ile de pozitif korelasyon gösterdiği, ayrıca yüksek MSI seviyelerinin invazyon ve multipl oral maligniteler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (130,132,133).

“Field cancerization” modeli, tütün, alkol ve HPV gibi faktörlerin geniş doku alanlarında genetik instabilite ve mutasyon birikimine yol açarak multipl primer tümörlerin oluşumunu tetiklediğini öne sürer (134,135). MSI, bu genetik instabilitenin bir göstergesi olarak, multipl primer tümörler açısından risk belirleyici olabilir (136). Piccinin ve ark., MSI'nın multipl primer BBK olgularında belirlenmesinin önemini vurgulamış; hipermetilasyon ve MMR gen bozuklukları ile risk değerlendirmesi yapılabileceğini göstermiştir (137). Benzer şekilde, Czerninski ve ark., OSCC hastalarında birden fazla oral malignitesi olan tüm hastaların hMLH1 veya hMSH2 promoter hipermetilasyonu açısından pozitif olduğunu bildirmiştir (131). Bu veriler, MSI tayininin yalnızca tümör biyolojik agresivitesini değil, aynı zamanda ikinci primer tümör gelişimi açısından da prognostik değer taşıdığını göstermektedir.

Bizim çalışmamızda, baş boyun kanserinde farklı alt gruplar belirlenerek MSI ile tedavi yanıtı, mortalite ve tümör agresivitesi ile ilişkili parametrelerin

değerlendirildiği BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24 ve MONO-27 markırları ile iki pentanükleotid tekrar markırını (Penta C ve Penta D) içeren yedi markırın floresan işaretli primerlerle birlikte kullanılarak Sanger dizinleme tekniği ile yapılmış bir çalışmadır. Literatürde MSI'nın BBK'deki önemini araştıran çalışmalar bulunmakla birlikte, sağ kalım ve tedavi yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç bildiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda da tedavi yanıtı, 3 yıllık sağ kalım ve bütün kullanımı açısından MSI ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Tedavi yanıtı açısından değerlendirildiğinde, MSI-H fenotipli 7 hastanın 4'ünde (%57,1) tedaviye yanıt alınamamış olup MSI stabil hasta grubunda tedaviye yanıt alınamayan hasta oranı %20,2 olarak görülmüştür ve bu durum istatistiksel açıdan anlamlı saptanmıştır ($p=0,036$). Buna karşın MSI-L fenotipli 5 hastanın tamamında tedaviye yanıt elde edilmiştir. Bu sonuç, MSI-H tümörlerin tedaviye direnç geliştirme potansiyelinin daha yüksek olabileceğini desteklemektedir.

Üç yıllık sağ kalım verileri incelendiğinde ise MSI-H hastaların %57,1'inde mortalite ile sonuçlandığı görülmüş olup MSI stabil grupta bu oran %15,9 olarak görülmüştür ve istatistiksel açıdan anlamlı saptanmıştır ($p=0,023$). Buna karşın MSI-L hastaların tamamında üç yıllık sağ kalımın korunduğu görülmüştür. Bu durum, MSI-H fenotipin prognoz üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda, baş-boyun kanserlerinde, MSI durumunun tedavi yanıtı ve sağ kalım üzerine etkisini tümör grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde; Oral kavite kanserli hastalarda, 4 hastada tedavi yanıtı alınamamış olup bunların biri MSI-H olarak belirlenmiştir. Üç yıllık sağ kalım analizinde toplam üç hastada mortalite gözlenmiş olup bunlardan biri MSI-H tümördür. Larinks kanseri grubunda, 9 hastada tedaviye yanıt alınamamış olup bu hastaların ikisi MSI-H fenotiptedir. 3 yıllık sağ kalım verilerinde 7 hastada mortalite gözleendiği, bunların ikisinin MSI-H olduğu görüldü. Bu sonuçlar, larinks kanserlerinde MSI-H fenotipin tedaviye direnç ve mortalite ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Diğer baş-boyun kanserleri grubunda ise beş hastada tedavi yanıtı alınamamış olup biri MSI-H'dir. Üç yıllık sağ kalım açısından değerlendirildiğinde, beş hastada mortalite geliştiği ve bunlardan birinin MSI-H

olduğu görülmüştür. Bu durum bu grup için de MSI-H durumunun klinik seyir üzerinde etkisi olabileceğini göstermektedir. Bu bulgularda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç edilememesine rağmen artırılmış hasta sayıları ile yapıldığında BBK’de belirtilen gruplar bazında da MSI-H tümörlerin tedaviye yanıtızsızlık ve mortalite ile ilişkili sonuçlar elde edilebileceğini düşündürmektedir.

Ortak analizde yer alan toplam 7 MSI-H ve 6 MSI-L hastanın sigara kullanım durumu dikkate alındığında, yalnızca bir MSI-L hasta sigara kullanmazken, diğer tüm MSI-H ve MSI-L hastaların sigara kullanıyor olması anlamlı bir ilişki göstermiştir ($p=0,006$). Bu bulgu, MSI fenotipi ile sigara tüketimi arasında bir korelasyonun varlığına işaret etmektedir.

Çalışmamızda hastalar anatomik lokalizasyona göre üç farklı tümör grubuna ayrılmış ve ayrıca 35 sağlıklı bireyden oluşan bir kontrol grubu dahil edilmiştir. Tüm olgularda MSI durumu sistematik olarak değerlendirilmiştir. Oral kavite kanseri grubunda yer alan 27 hastanın 2’sinde (%7,4) MSI-H, 3’ünde (%11,1) MSI-L saptanmıştır. Larinks kanseri grubunda ise 27 hastanın 3’ü (%11,1) MSI-H, 2’si (%7,4) MSI-L olarak belirlenmiştir. Diğer baş-boyun kanserlerinden oluşan üçüncü grupta 27 hastanın 2’sinde (%7,4) MSI-H tespit edilmiştir. Kontrol grubunda yer alan 35 bireyden yalnızca 1’inde (%2,8) MSI-L saptanmış olup MSI-H bulgusuna rastlanmamıştır. Bu bulgu MSI’nın rastlantısal değil, tümör dokusuna özgü bir moleküler değişiklik olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, MSI’nın normal dokuda çok nadir görüldüğünü bildiren çalışmalarla paralellik göstermektedir (113). Gruplara göre MSI açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Tüm hasta grupları değerlendirildiğinde hastaların %14,8’inde MSI saptandı. Hastaların %8,6’sında ise MSI-H olarak belirlendi. Bu oranlar literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak değerlendirildi. Bu sonuçlar, tümör gruplarında MSI görülme sıklığının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu ortaya koymakta; özellikle MSI-H varlığının baş boyun kanserlerinde klinik agresivite ile ilişkili olabileceğini ve bu nedenle klinik açıdan anlamlı bir biyobelirteç potansiyeli taşıdığını düşündürmektedir.

Yalnız ve ark. çalışmasında 99 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve 26 hastada (%26) mikrosatellit instabilite gözlenmiş, bunlardan 17 hastada birden fazla lokusta instabilite saptanmıştır (MSI-H). 73 hasta (%74) tümör ve normal dokular arasında fark göstermemiş ve MSS olarak değerlendirilmiştir. BAT25, NR21, MONO27, NR24 ve NR21 gibi markırlar kullanılmıştır. Ayrıca, MSI durumu ile klinik ve patolojik parametreler arasındaki ilişki incelenmiş ve MSI pozitif ve negatif gruplar arasında hastaların yaşı, cinsiyeti, evresi, histopatoloji, lenf nodu durumu ve metastaz varlığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (138). Bizim çalışmamızda ise farklı olarak 3 yıllık sağ kalım ve tedavi yanıtı anlamında anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

Jin-Ching Lin ve ark. çalışmasında baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom (HNSCC) örneklerinin %37,9'unda MSI saptanmıştır. Literatürde MSI sıklığı %1,25 ile %88 arasında olduğu bildirilmiştir (125). Mikrosatellit değişikliklerinin bu kadar geniş bir aralıkta raporlanması, kullanılan mikrosatellit markırlarının farklı olmasına bağlanmıştır. Ayrıca çalışılan popülasyonların bileşimindeki farklılıklar ve çeşitli bölgelerdeki predispozan faktörler de bu tutarsız sonuçları açıklanabilir. Bu çalışmada mikrosatellit değişikliklerinin baş ve boyun kanserli hastalarda sağkalım ile ilişkisi gösterilememiştir. Ancak tümörsüz cerrahi sınırda MSI varlığı daha yüksek lokal nüks oranı ile ilişkili bulunmuştur. Cerrahi sınırlarında MSI saptanan hastalarda nüks riskinin MSI negatif hastalara göre artmış olduğu bulunsu da anlamlı istatistiksel sonuç elde edilememiştir. Yaş, cinsiyet, yaşam alışkanlıkları, histolojik özellikler, PNI, anjiyolenfatik invazyon, patolojik evre ve postoperatif radyoterapi açısından MSI ve non-MSI grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (125). Bu çalışmada saptanan MSI prevalansının literatürde bildirilen oranlardan daha yüksek bulunması, olasılıkla yaşam tarzı farklılıklarına bağlı bölgesel bir kümelenmeden kaynaklanmaktadır. Bu durum, özellikle tütün, alkol ve betel quid kullanımı gibi çevresel ve davranışsal faktörlerin bölgesel düzeyde farklılık göstermesinin, MSI gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

J.K. Field ve ark. yaptığı çalışmada 25 BBK hastasında %28'i (7/25) MSI varlığı saptanmış. Bu oranın, literatürde diğer kanser türlerinde bildirilen MSI insidansı ile benzerlik göstermekte olduğu ve bu genotip değişikliğinin BBK gelişiminde önemli bir mekanizma olduğu savunulmuştur. MSI ile daha önce tedavi

edilmiş ve edilmemiş tümörler, histolojik diferansiyasyon, patolojide pozitif lenf nodu varlığı, TNM evresi veya sağ kalım arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Ancak MSI'nın insidansı ile hastalığın erken evresi (T1N0) arasında bir ilişki gözlenmiş, fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (139).

Koy ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 91 baş-boyun kanseri (BBK) hastasında mikrosatellit instabilitesi (MSI) analizi gerçekleştirilmiştir. Tümörler, 6 mononükleotid (TGFß-RII, BAT25, BAT26, GTBPIn5, GTBPIn9, BAT40), 8 dinükleotid (D5S346, D18S58, D3S1234, D10S197, D3S1619, D3S1300, D17S250, D2S123) ve 1 tetranükleotid tekrar belirteci (MYCL1) kullanılarak, toplam üç farklı belirteç grubunun beş panel halinde çoklu PCR yöntemiyle analiz edilmiştir. Çalışmada MSI, 8 tümörde (%8,8) gözlenmiş olup, yalnızca bir tümör MSI-H olarak saptanmıştır. Araştırmacılar, MSI-H ile belirlenen mutator fenotipin BBK tümörögenezinde belirgin bir rol oynamadığını, buna karşın moleküler temeli tam olarak aydınlatılamamış MSI-L fenotipinin BBK'nin küçük ancak anlamlı bir alt grubunda etkili olabileceğini bildirmişlerdir (140). Söz konusu çalışmada tümörlerin primer lokalizasyonlarının belirtilmemiş olması, sonuçların değerlendirilmesi ve farklı serilerle karşılaştırılması açısından güçlük yaratmaktadır. Ayrıca, bu çalışmada MSI prevalansı düşük bulunmuş ve MSI'nın prognoz üzerindeki etkisinin anlamlı olmadığı ileri sürülmüştür. Ancak bu farklılığın, kullanılan belirteçlerin çeşitliliği ve tümörlerin primer lokalizasyonlarındaki heterojeniteden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda ise, MSI-H fenotipinin hem sağkalımı hem de tedavi yanıtını olumsuz etkilediği istatistiksel olarak anlamlı biçimde gösterilmiştir. Bu bulgular, MSI'nın BBK'de prognostik ve prediktif bir biyobelirteç olarak dikkate alınması gerektiğini desteklemektedir.

Piccinin ve ark. gerçekleştirdiği çalışmada, genetik instabilitenin üst solunum yolu malignitelerine yatkınlıktaki olası etkisi incelenmiştir. Araştırmada, 67 olgunun 5'inde (%7) MSI saptanmış ve elde edilen bulgular, MMR mekanizmasındaki bozuklukların BBK gelişiminde sınırlı bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca, MPT olgularında MSI sıklığının, tek primer tümörlü hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı bir artış göstermediği bildirilmiştir. Çalışmada elde edilen düşük MSI oranı, literatürde yer alan benzer araştırmaların sonuçlarıyla paralellik

göstermektedir (137). Bununla birlikte, söz konusu araştırmanın sınırlılıklarından biri MSI fenotiplerinin “MSI-H” ve “MSI-L” olarak alt gruplara ayrılmamış olmasıdır; bu durum olası prognostik farklılıkların değerlendirilmesini kısıtlamaktadır. Bizim çalışmamızda da MSI oranları benzer düzeyde bulunmuş olup, buna karşın 3 yıllık sağ kalım ve tedavi yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

Baş boyun kanserlerinde yaş, cinsiyet ve tütün kullanımı gibi demografik özellikler ile MSI durumu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, tümör biyolojisi ve risk faktörleri açısından önemli ipuçları sunmaktadır. Çalışmamızda, oral kavite, larinks ve diğer baş boyun tümör grupları bu parametreler açısından ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Sonuçlar bütüncül olarak değerlendirildiğinde; MSI görülen hastalarda sigara kullanımının 3 grupta da yüksek oranda eşlik ettiği görülmektedir. Yaş dağılımı açısından MSI varlığının belirgin bir prediktör olmadığı görülmüştür. Literatüre göre tütün kullanımı, baş-boyun kanserlerinde genomik instabiliteyi tetikleyerek MSI gelişimine katkıda bulunabilmekte, ancak MSI’nın tek başına yaş ve cinsiyet gibi demografik faktörlerle net şekilde ilişkilendirilemediği bildirilmektedir (51,125,126).

Çalışmamızda, MSI pozitifliğinin sadece anatomik bölgelere göre değil, aynı zamanda histopatolojik alt tipler ve diferansiyasyon dereceleri açısından da heterojen bir dağılım gösterdiği görülmüştür. Oral kavite kanserli hastalarda saptanan iki MSI-H olgunun biri orta derecede diferansiye SCC, diğeri ise in situ SCC olup; MSI-L olan üç olgunun üçü de iyi diferansiye SCC’dır. Larinks kanseri grubunda MSI-H saptanan üç hastanın ikisi orta, biri iyi diferansiye SCC iken; MSI-L grubunda bir hasta orta, bir hasta ise iyi diferansiye SCC olarak değerlendirilmiştir. Bu durum, MSI’nın yalnızca ileri evre veya düşük diferansiyasyonlu tümörlerde değil, erken evre lezyonlarda da ortaya çıkabileceğini düşündürmekte ve MSI’nın tümör gelişiminin erken basamaklarında rol oynayabileceğini bildiren çalışmalarla uyumludur (51,124).

Genel olarak değerlendirildiğinde, çalışmamızda MSI durumunun tümör diferansiyasyon derecesi, histolojik varyant ya da anatomik lokalizasyona göre belirgin bir kümelenme göstermediği; ancak orta derecede diferansiye tümörlerde nispi bir artış olduğu görülmüştür. Bu bulgu, MSI’nın tümör agresivitesine eşlik eden

sekonder bir olaydan ziyade, bağımsız bir genetik instabilite göstergesi olabileceğini düşündürmektedir (129). Bununla birlikte MSI-H tümörlerin immünoterapiye yanıt oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir (121,130); bu nedenle çalışmamızdaki bulgular tedavi planlamasında moleküler sınıflandırmaya dayalı yeni yaklaşımlara zemin oluşturabilir.

Oral kavite kanseri hastalarında PNI varlığı da değerlendirilmiş olup, 27 hastanın 21'inde PNI saptanmamış, 6 hastada ise mevcut olduğu görülmüştür. Dikkat çekici olarak, MSI-instabil (MSI-H veya MSI-L) gruptaki hastaların hiçbirinde PNI izlenmemiştir. Literatürde PNI ve MSI arasındaki ilişkinin irdelendiği sınırlı sayıda çalışma mevcut olmakla beraber Jin-Ching Lin ve ark. çalışmasında da anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (125). Hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle bu bulgunun istatistiksel anlamlılığı için daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim bulgularımız, MSI pozitifliğinin tümörün lokal nüks riskiyle doğrudan korelasyon göstermediğini işaret etmektedir. Çalışma gruplarımızdaki hasta sayıları az olmakla birlikte MSI-H tümörlerdeki lokal nüks oranının görece düşük olması, MSI'nın lokal nükste tek başına bir belirleyici olmayabileceğini ve diğer klinik ve moleküler faktörlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda kullanılan MSI analiz yönteminin hızlı ve yüksek doğruluklu olması, klinik pratiğe entegrasyonunu kolaylaştırmakta ve daha geniş hasta popülasyonlarının immünoterapi uygunluğu açısından değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmalar, farklı tümör tiplerinde DNA tabanlı MSI değerlendirmesinin prognostik ve terapötik değerini daha da netleştirecektir.

6. SONUÇ

BBK’de MSI tayini, tümör biyolojik agresivitesinin ve klinik seyrinin değerlendirilmesinde çok boyutlu bir moleküler belirteç olarak kullanılabilir. Bu çalışma neticesinde, alt gruplar bazında anlamlılık saptanamasa da tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde MSI durumunun sigara kullanımı, tedavi yanıtı ve 3 yıllık sağkalım ile ilişkili olduğu görülmektedir. Ancak hasta sayısının sınırlı olması, özellikle MSI tayini için düşük örneklem büyüklüklerine sahip olması nedeniyle, bu sonuçların genellenebilirliği kısıtlıdır. Dolayısıyla, bu ilişkilerin daha güçlü istatistiksel temellere oturtulabilmesi için gelecekte yapılacak çok merkezli, geniş ölçekli, prospektif çalışmalar, MSI ve MMR durumu ile klinik parametreler arasındaki ilişkiyi daha net ortaya koyarak, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

Çalışmamızda MSI-H fenotipinin tedaviye yanıtı ve üç yıllık sağkalım üzerinde olumsuz etkiler gösterebileceği ortaya konmuştur. Ayrıca MSI fenotipinin sigara kullanımı ile ilişkisi ortaya konulmuştur.

MSI tayini, özellikle immünoterapi adaylarının seçimi ve kemo-radyoterapiye yanıt öngörüsü açısından potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilir. Gelecekte yapılacak araştırmalarda, MSI-H tümörlerde tedavi direnç mekanizmalarının moleküler düzeyde araştırılması, yeni terapötik hedeflerin belirlenmesine ve protokollerinin optimize edilmesine katkı sağlayabilir.

Son olarak, klinik pratiğe MSI değerlendirmesinin dahil edilmesi ile tedavi stratejilerinin hastaya özel olarak planlanması ve prognoz tahmininin daha doğru yapılması mümkün olabilir. Bu yaklaşım, baş-boyun kanserlerinde tedavi etkinliğini artırırken gereksiz morbidite ve tedavi maliyetlerini azaltma potansiyeline sahiptir.

7. KAYNAKÇA

1. De la Chapelle A, Hampel H. Clinical Relevance of Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Jul 10;28(20):3380–7.
2. Kang S, Na Y, Joung SY, Lee S Il, Oh SC, Min BW. The significance of microsatellite instability in colorectal cancer after controlling for clinicopathological factors. *Medicine*. 2018 Mar;97(9):e0019.
3. Zhu L, Li Z, Wang Y, Zhang C, Liu Y, Qu X. Microsatellite instability and survival in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2015 May;3(3):699–705.
4. Yang G, Zheng R yi, Jin Z shun. Correlations between microsatellite instability and the biological behaviour of tumours. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019 Dec 15;145(12):2891–9.
5. Cherri S, Oneda E, Noventa S, Melocchi L, Zaniboni A. Microsatellite instability and chemosensitivity in solid tumours. *Ther Adv Med Oncol*. 2022 Jan 21;14.
6. Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016 Mar;91(3):386–96.
7. Leemans CR, Snijders PJF, Brakenhoff RH. The molecular landscape of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*. 2018 May 2;18(5):269–82.
8. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol Drinking in Never Users of Tobacco, Cigarette Smoking in Never Drinkers, and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2007 May 16;99(10):777–89.
9. Tsao SW, Tsang CM, Lo KW. Epstein–Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2017 Oct 19;372(1732):20160270.
10. Stransky N, Egloff AM, Tward AD, Kostic AD, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. The Mutational Landscape of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Science (1979)*. 2011 Aug 26;333(6046):1157–60.
11. Standring S. *Gray’s Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 40th ed. London: Elsevier; 2008. 397–703 p.

12. Neville BW, Day TA. Oral Cancer and Precancerous Lesions. *CA Cancer J Clin*. 2002 Jul 1;52(4):195–215.
13. Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*. 6th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2014. 2014. 1–151 p.
14. Yoshida R, Lin R, Yamana K, Obayashi T, Takeshita H, Shinohara K, et al. Pterygomandibular raphe invasion as a novel grading and prognostic factor for squamous cell carcinoma of buccal mucosa: a retrospective study with propensity score matching. *Int J Clin Oncol*. 2025 Sep;30(9):1775–86.
15. Pandey M, Rao LP, Das SR, Mathews A, Chacko EM, Naik B. Patterns of mandibular invasion in oral squamous cell carcinoma of the mandibular region. *World J Surg Oncol*. 2007 Dec 30;5(1):12.
16. Law CP, Chandra R V, Hoang JK, Phal PM. Imaging the oral cavity: key concepts for the radiologist. *Br J Radiol*. 2011 Oct;84(1006):944–57.
17. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2009 Apr;45(4–5):309–16.
18. Chi AC, Day TA, Neville BW. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma—an update. *CA Cancer J Clin*. 2015 Sep 27;65(5):401–21.
19. RIVERA C, VENEGAS B. Histological and molecular aspects of oral squamous cell carcinoma (Review). *Oncol Lett*. 2014 Jul;8(1):7–11.
20. Pickering CR, Zhang J, Yoo SY, Bengtsson L, Moorthy S, Neskey DM, et al. Integrative Genomic Characterization of Oral Squamous Cell Carcinoma Identifies Frequent Somatic Drivers. *Cancer Discov*. 2013 Jul 1;3(7):770–81.
21. Devi P, Dwivedi R, Sankar R, Jain A, Gupta S, Gupta S. Unraveling the Genetic Web: H-Ras Expression and Mutation in Oral Squamous Cell Carcinoma-A Systematic Review. *Head Neck Pathol*. 2024 Mar 19;18(1):21.
22. Feller G, Khammissa RAG, Ballyram R, Beetge MM, Lemmer J, Feller L. Tumour Genetic Heterogeneity in Relation to Oral Squamous Cell Carcinoma and Anti-Cancer Treatment. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Jan 29;20(3):2392.
23. Khwaja T, Tayaar AS, Acharya S, Bhushan J, Muddapur M V. Pattern of invasion as a factor in determining lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(2):382–7.

24. Vorwerk H, Hess CF. Guidelines for delineation of lymphatic clinical target volumes for high conformal radiotherapy: head and neck region. *Radiation Oncology*. 2011 Dec 19;6(1):97.
25. Lefebvre J, Ang KK. Larynx preservation clinical trial design: Key issues and recommendations—A consensus panel summary. *Head Neck*. 2009 Apr 12;31(4):429–41.
26. Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, Higgins KA, Saba NF. An update on larynx cancer. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan 29;67(1):31–50.
27. MacNeil SD, Patel K, Liu K, Shariff S, Yoo J, Nichols A, et al. Survival of Patients with Subglottic Squamous Cell Carcinoma. *Current Oncology*. 2018 Dec 1;25(6):569–75.
28. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, Cooper JS, Weber RS, Langer CJ, et al. Laryngeal Cancer in the United States: Changes in Demographics, Patterns of Care, and Survival. *Laryngoscope*. 2006 Sep 2;116(S111):1–13.
29. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1). 2018.
30. Ramsey T, Guo E, Svider PF, Lin H, Syeda S, Raza SN, et al. Laryngeal cancer: Global socioeconomic trends in disease burden and smoking habits. *Laryngoscope*. 2018 Sep 6;128(9):2039–53.
31. Kuper H, Boffetta P, Adami H-O. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *J Intern Med*. 2002 Sep 19;252(3):206–24.
32. Menvielle G, Luce D, Goldberg P, Bugel I, Leclerc A. Smoking, alcohol drinking and cancer risk for various sites of the larynx and hypopharynx. A case-control study in France. *European Journal of Cancer Prevention*. 2004 Jun;13(3):165–72.
33. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Takes RP, Silver CE, Paccagnella D, Rinaldo A, et al. Relationship between reflux and laryngeal cancer. *Head Neck*. 2013 Dec 22;35(12):1814–8.
34. Francis DO, Maynard C, Weymuller EA, Reiber G, Merati AL, Yueh B. Reevaluation of gastroesophageal reflux disease as a risk factor for laryngeal cancer. *Laryngoscope*. 2011 Jan 2;121(1):102–5.
35. Morrison MD. Is Chronic Gastroesophageal Reflux a Causative Factor in Glottic Carcinoma? *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 1988 Oct;99(4):370–3.

36. Galli J, Cammarota G, Calò L, Agostino S, D'Ugo D, Cianci R, et al. The Role of Acid and Alkaline Reflux in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Laryngoscope*. 2002 Oct 2;112(10):1861–5.
37. Wünsch V. The epidemiology of laryngeal cancer in Brazil. *Sao Paulo Medical Journal*. 2004;122(5):188–94.
38. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, Arbyn M, Castellsagué X, Laporte L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1319–31.
39. Stephen JK, Chen KM, Shah V, Havard S, Lu M, Schweitzer VP, et al. Human Papillomavirus Outcomes in an Access-to-Care Laryngeal Cancer Cohort. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2012 May 20;146(5):730–8.
40. Morshed K. Association between human papillomavirus infection and laryngeal squamous cell carcinoma. *J Med Virol*. 2010 May 19;82(6):1017–23.
41. Foulkes WD, Brunet JS, Sieh W, Black MJ, Shenouda G, Narod SA. Familial risks of squamous cell carcinoma of the head and neck: retrospective case-control study. *BMJ*. 1996 Sep 21;313(7059):716–21.
42. de Miguel-Luken MJ, Chaves-Conde M, de Miguel-Luken V, Muñoz-Galván S, López-Guerra JL, Mateos JC, et al. MAP17 (PDZKIP1) as a novel prognostic biomarker for laryngeal cancer. *Oncotarget*. 2015 May 20;6(14):12625–36.
43. de Miguel-Luken MJ, Chaves-Conde M, Carnero A. A genetic view of laryngeal cancer heterogeneity. *Cell Cycle*. 2016 May 2;15(9):1202–12.
44. Copper MP, Jovanovic A, Nauta JJP, Braakhuis BJM, de Vries N, van der Waal I, et al. Role of Genetic Factors in the Etiology of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1995 Feb 1;121(2):157–60.
45. Thompson LDR. Laryngeal Dysplasia, Squamous Cell Carcinoma, and Variants. *Surg Pathol Clin*. 2017 Mar;10(1):15–33.
46. Arık D, Yılmaz E, Canaz F, Pınarbaşı Ö, Gürbüz MK, Açıkalın MF. Rare squamous cell carcinoma variants of the larynx: 7 years experience of one center. *Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2018 Dec 1;10(4):476–82.

47. Zidar N, Thompson LDR, Agaimy A, Stenman G, Hellquist H, Nadal A, et al. The impact of histopathology on prognosis of squamous cell carcinoma of the larynx: can we do better? *Virchows Archiv*. 2025 Jul 27;487(1):13–32.
48. Bradford CR, Ferlito A, Devaney KO, Mäkitie AA, Rinaldo A. Prognostic factors in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2020 Feb 27;5(1):74–81.
49. GONG HL, SHI Y, SHI Y, WU CP, CAO PY, ZHOU L, et al. Reduced expression of mutS homolog 2 and mutL homolog 1 affects overall survival in laryngeal squamous cell carcinoma patients: Investigation into a potential cause. *Oncol Rep*. 2013 Sep;30(3):1371–9.
50. García Martínez J, Pérez-Escuredo J, García-Carracedo D, Alonso-Guervós M, Suárez-Nieto C, Llorente-Pendás JL, et al. Análisis de la inestabilidad de microsatélites en el carcinoma escamoso de laringe. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2012 Mar;63(2):79–84.
51. Cilona M, Locatello LG, Novelli L, Gallo O. The Mismatch Repair System (MMR) in Head and Neck Carcinogenesis and Its Role in Modulating the Response to Immunotherapy: A Critical Review. *Cancers (Basel)*. 2020 Oct 16;12(10):3006.
52. Falco M, Tammaro C, Takeuchi T, Cossu AM, Scafuro G, Zappavigna S, et al. Overview on Molecular Biomarkers for Laryngeal Cancer: Looking for New Answers to an Old Problem. *Cancers (Basel)*. 2022 Mar 28;14(7):1716.
53. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature*. 2015 Jan 29;517(7536):576–82.
54. Jiang X, Ye J, Dong Z, Hu S, Xiao M. <p>Novel genetic alterations and their impact on target therapy response in head and neck squamous cell carcinoma</p>. *Cancer Manag Res*. 2019 Feb;Volume 11:1321–36.
55. Komitova KS, Dimitrov LD, Stancheva GS, Kyurkchian SG, Petkova V, Dimitrov SI, et al. A Critical Review on microRNAs as Prognostic Biomarkers in Laryngeal Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2024 Dec 16;25(24):13468.
56. Vahabi M, Blandino G, Di Agostino S. MicroRNAs in head and neck squamous cell carcinoma: a possible challenge as biomarkers, determinants for the choice

- of therapy and targets for personalized molecular therapies. *Transl Cancer Res.* 2021 Jun;10(6):3090–110.
57. Silver CE, Beitler JJ, Shaha AR, Rinaldo A, Ferlito A. Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2009 Sep 14;266(9):1333–52.
 58. Candela FC, Shah J, Jaques DP, Shah JP. Patterns of Cervical Node Metastases From Squamous Carcinoma of the Larynx. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* 1990 Apr 1;116(4):432–5.
 59. Xu Y, Zhang Y, Xu Z, Liu S, Xu G, Gao L, et al. Patterns of Cervical Lymph Node Metastasis in Locally Advanced Supraglottic Squamous Cell Carcinoma: Implications for Neck CTV Delineation. *Front Oncol.* 2020 Aug 27;10.
 60. Rivière D, Mancini J, Santini L, Giovanni A, Dessi P, Fakhry N. Lymph-node metastasis following total laryngectomy and total pharyngolaryngectomy for laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma: Frequency, distribution and risk factors. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2018 Jun;135(3):163–6.
 61. Hut AR, Boia ER, Para D, Iovanescu G, Horhat D, Mikša L, et al. Laryngeal Cancer in the Modern Era: Evolving Trends in Diagnosis, Treatment, and Survival Outcomes. *J Clin Med.* 2025 May 12;14(10):3367.
 62. Bozkurt G, Esen Akpınar M, Rıfkı D, Kurt Dizdar S, Temel U, Uslu Coşkun B. Pulmonary metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma. *Sisli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital.* 2016 Dec 29;303–8.
 63. Tao ZY, Chu G, Su YX. The Prognostic Role of Perineural Invasion for Survival in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2024 Jul 11;16(14):2514.
 64. Quintana DMVO, Dedivitis RA, Kowalski LP. Perineural invasion and laryngeal squamous cell carcinoma: a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2025 Jan;91(1):101519.
 65. Bassani S, Dedivitis RA, Molteni G, Zampieri E, Dalmazzini C, de Castro MAF, et al. A systematic review on oncological outcomes, functional results, and laryngeal preservation in vertical partial laryngectomies vs. transoral laser

- microsurgery for early stage glottic cancer. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2025 Sep 3;
66. Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS, Nathan CA, Adelstein DJ, Eisbruch A, et al. Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 Apr 10;36(11):1143–69.
 67. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Organ Preservation in Advanced Laryngeal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003 Nov 27;349(22):2091–8.
 68. Induction Chemotherapy plus Radiation Compared with Surgery plus Radiation in Patients with Advanced Laryngeal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1991 Jun 13;324(24):1685–90.
 69. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019 Nov;394(10212):1915–28.
 70. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine*. 2016 Nov 10;375(19):1856–67.
 71. Brandstorp-Boesen J, Sørum Falk R, Boysen M, Brøndbo K. Impact of stage, management and recurrence on survival rates in laryngeal cancer. *PLoS One*. 2017 Jul 14;12(7):e0179371.
 72. Dyckhoff G, Warta R, Herold-Mende C, Rudolph E, Plinkert PK, Ramroth H. An Observational Cohort Study on 194 Supraglottic Cancer Patients: Implications for Laser Surgery and Adjuvant Treatment. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb 2;13(3):568.
 73. Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. *The Lancet*. 2016 Mar;387(10022):1012–24.

74. Lee AWM, Ma BBY, Ng WT, Chan ATC. Management of Nasopharyngeal Carcinoma: Current Practice and Future Perspective. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Oct 10;33(29):3356–64.
75. Arambula A, Brown JR, Neff L. Anatomy and physiology of the palatine tonsils, adenoids, and lingual tonsils. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Jul;7(3):155–60.
76. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus–Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Oct 10;33(29):3235–42.
77. Fakhry C, Gillison ML. Clinical Implications of Human Papillomavirus in Head and Neck Cancers. *Journal of Clinical Oncology*. 2006 Jun 10;24(17):2606–11.
78. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010 Jul;363(1):24–35.
79. Hall SF, Groome PA, Irish J, O’Sullivan B. The Natural History of Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Hypopharynx. *Laryngoscope*. 2008 Aug 2;118(8):1362–71.
80. Garneau JC, Bakst RL, Miles BA. Hypopharyngeal cancer: A state of the art review. *Oral Oncol*. 2018 Nov;86:244–50.
81. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckki A, Rottey S, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2008 Sep 11;359(11):1116–27.
82. Thompson LDR, Bishop JA. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Nasal Cavity, Paranasal Sinuses and Skull Base. *Head Neck Pathol*. 2022 Mar 21;16(1):1–18.
83. Llorente JL, López F, Suárez C, Hermesen MA. Sinonasal carcinoma: clinical, pathological, genetic and therapeutic advances. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 Aug 17;11(8):460–72.
84. Dogan S, Chute DJ, Xu B, Ptashkin RN, Chandramohan R, Casanova-Murphy J, et al. Frequent *IDH2* *R172* mutations in undifferentiated and poorly-differentiated sinonasal carcinomas. *J Pathol*. 2017 Aug 9;242(4):400–8.

85. Agaimy A, Hartmann A, Antonescu CR, Chiosea SI, El-Mofty SK, Geddert H, et al. SMARCB1 (INI-1)-deficient Sinonasal Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*. 2017 Apr;41(4):458–71.
86. Carlton DA, David Beahm D, Chiu AG. Sinonasal malignancies: Endoscopic treatment outcomes. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2019 Apr 6;4(2):259–63.
87. Ghannam MG, Singh P. *Anatomy, Head and Neck, Salivary Glands*. 2025.
88. de Paula F, Teshima THN, Hsieh R, Souza MM, Nico MMS, Lourenco SV. Overview of Human Salivary Glands: Highlights of Morphology and Developing Processes. *Anat Rec*. 2017 Jul 25;300(7):1180–8.
89. Seethala RR, Stenman G. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Salivary Gland. *Head Neck Pathol*. 2017 Mar 28;11(1):55–67.
90. Boukheris H, Curtis RE, Land CE, Dores GM. Incidence of Carcinoma of the Major Salivary Glands According to the WHO Classification, 1992 to 2006: A Population-Based Study in the United States. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2009 Nov 1;18(11):2899–906.
91. Speight P, Barrett A. Salivary gland tumours. *Oral Dis*. 2002 Sep 10;8(5):229–40.
92. Skálová A, Hyrcza MD, Leivo I. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Salivary Glands. *Head Neck Pathol*. 2022 Mar 21;16(1):40–53.
93. Dodd RL, Slevin NJ. Salivary gland adenoid cystic carcinoma: A review of chemotherapy and molecular therapies. *Oral Oncol*. 2006 Sep;42(8):759–69.
94. Schmitt NC, Kang H, Sharma A. Salivary duct carcinoma: An aggressive salivary gland malignancy with opportunities for targeted therapy. *Oral Oncol*. 2017 Nov;74:40–8.
95. Mitani Y, Li J, Rao PH, Zhao YJ, Bell D, Lippman SM, et al. Comprehensive Analysis of the *MYB-NFIB* Gene Fusion in Salivary Adenoid Cystic Carcinoma: Incidence, Variability, and Clinicopathologic Significance. *Clinical Cancer Research*. 2010 Oct 1;16(19):4722–31.

96. Persson M, Andrén Y, Mark J, Horlings HM, Persson F, Stenman G. Recurrent fusion of *MYB* and *NFIB* transcription factor genes in carcinomas of the breast and head and neck. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009 Nov 3;106(44):18740–4.
97. Haller F, Skálová A, Ihrler S, Märkl B, Bieg M, Moskalev EA, et al. Nuclear NR4A3 Immunostaining Is a Specific and Sensitive Novel Marker for Acinic Cell Carcinoma of the Salivary Glands. *American Journal of Surgical Pathology*. 2019 Sep;43(9):1264–72.
98. Adelstein DJ, Koyfman SA, El-Naggar AK, Hanna EY. Biology and Management of Salivary Gland Cancers. *Semin Radiat Oncol*. 2012 Jul;22(3):245–53.
99. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *The Lancet*. 2016 Dec;388(10061):2783–95.
100. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1–133.
101. Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular Diagnostics and Predictors in Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009 Dec;19(12):1351–61.
102. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015 Jun;25(6):567–610.
103. Molinaro E, Romei C, Biagini A, Sabini E, Agate L, Mazzeo S, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Nov 14;13(11):644–60.
104. Xing M. BRAF Mutation in Papillary Thyroid Cancer: Pathogenic Role, Molecular Bases, and Clinical Implications. *Endocr Rev*. 2007 Dec 1;28(7):742–62.
105. Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *Journal of Clinical Investigation*. 2016 Feb 15;126(3):1052–66.

106. Qiao PP, Tian KS, Han LT, Ma B, Shen CK, Zhao RY, et al. Correlation of mismatch repair deficiency with clinicopathological features and programmed death-ligand 1 expression in thyroid carcinoma. *Endocrine*. 2022 Jun 2;76(3):660–70.
107. Shobab L, Al-Souri D, Mathews-Kim L, McCoy M, Kuenstner W, Hubbard GK, et al. PD-L1 Expression Varies in Thyroid Cancer Types and Is Associated with Decreased Progression Free Survival (PFS) in Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Cancers (Basel)*. 2024 Oct 28;16(21).
108. Leiter U, Keim U, Garbe C. Epidemiology of Skin Cancer: Update 2019. In 2020. p. 123–39.
109. Roland N, Memon A. Non-melanoma skin cancer of the head and neck. *Br J Hosp Med*. 2023 Apr 2;84(4):1–10.
110. Dreyfuss I, Kamath P, Frech F, Hernandez L, Nouri K. Squamous cell carcinoma: 2021 updated review of treatment. *Dermatol Ther*. 2022 Apr 17;35(4).
111. Gordon Spratt E, Carucci J. Skin Cancer in Immunosuppressed Patients. *Facial Plastic Surgery*. 2013 Sep 13;29(05):402–10.
112. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer*. 2020 Mar;128:60–82.
113. Boland CR, Goel A. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2010 May;138(6):2073-2087.e3.
114. Zhao P, Li L, Jiang X, Li Q. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *J Hematol Oncol*. 2019 Dec 31;12(1):54.
115. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, Chapelle A d. l., Ruschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2004 Feb 18;96(4):261–8.
116. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High

- Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 1;38(1):1–10.
117. De Schutter H, Spaepen M, Van Opstal S, Vander Poorten V, Verbeken E, Nuyts S. The prevalence of microsatellite instability in head and neck squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009 Mar 26;135(3):485–90.
118. PETRELLI F, GHIDINI M, CABIDDU M, PEZZICA E, CORTI D, TURATI L, et al. Microsatellite Instability and Survival in Stage II Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anticancer Res*. 2019 Dec 6;39(12):6431–41.
119. Toh JWT, Phan K, Reza F, Chapuis P, Spring KJ. Rate of dissemination and prognosis in early and advanced stage colorectal cancer based on microsatellite instability status: systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2021 Aug 18;36(8):1573–96.
120. Polom K, Marano L, Marrelli D, De Luca R, Roviello G, Savelli V, et al. Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer. *Br J Surg*. 2018 Feb;105(3):159–67.
121. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jun 25;372(26):2509–20.
122. Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Saginala K, Barsouk A. Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Medical Sciences*. 2023 Jun 13;11(2):42.
123. Hoesseini A, Sewnaik A, van den Besselaar BN, Zhang J, van Leeuwen N, Hardillo JA, et al. Prognostic model for overall survival of head and neck cancer patients in the palliative phase. *BMC Palliat Care*. 2024 Feb 24;23(1):54.
124. De Schutter H, Spaepen M, Mc Bride WH, Nuyts S. The clinical relevance of microsatellite alterations in head and neck squamous cell carcinoma: a critical review. *European Journal of Human Genetics*. 2007 Jul 2;15(7):734–41.
125. Lin JC, Wang CC, Jiang RS, Wang WY, Liu SA. Microsatellite alteration in head and neck squamous cell carcinoma patients from a betel quid-prevalent region. *Sci Rep*. 2016 Mar 24;6(1):22614.

126. Demokan S, Suoglu Y, Demir D, Gozeler M, Dalay N. Microsatellite instability and methylation of the DNA mismatch repair genes in head and neck cancer. *Annals of Oncology*. 2006 Jun;17(6):995–9.
127. Arslan Bozdog L, Inan S, Elif Gultekin S. Microsatellite Instability and Loss of Heterozygosity as Prognostic Markers in Oral Squamous Cell Carcinoma: Molecular Mechanisms, Detection Techniques, and Therapeutic Strategies. *Genes Chromosomes Cancer*. 2024 Oct 29;63(10).
128. Kiriū H, Yokozaki H, Yasui W, Ito K, Tahara E. Microsatellite Instability Associated with Primary Head and Neck Cancers and Secondary Esophageal Cancers. *Jpn J Clin Oncol*. 1998 Dec 1;28(12):733–9.
129. Papalouka C, Adamaki M, Batsaki P, Zoumpourlis P, Tsintarakis A, Goulielmaki M, et al. DNA Damage Response Mechanisms in Head and Neck Cancer: Significant Implications for Therapy and Survival. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 1;24(3):2760.
130. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science (1979)*. 2017 Jul 28;357(6349):409–13.
131. Czerninski R, Krichevsky S, Ashhab Y, Gazit D, Patel V, Ben-Yehuda D. Promoter hypermethylation of mismatch repair genes, *hMLH1* and *hMSH2* in oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis*. 2009 Apr 17;15(3):206–13.
132. Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N, Gatalica Z, Marshall J. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. *Cancer Med*. 2018 Mar;7(3):746–56.
133. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, Salipante SJ. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med*. 2016 Nov 3;22(11):1342–50.
134. Matsumoto Y, Nagasaka T, Kambara T, Hoshizima N, Murakami J, Sasamoto H, et al. Microsatellite instability and clinicopathological features in esophageal squamous cell cancer. *Oncol Rep*. 2007 Nov;18(5):1123–7.

135. Wang Y, Liu X, Li Y. Target genes of microsatellite sequences in head and neck squamous cell carcinoma: Mononucleotide repeats are not detected. *Gene*. 2012 Sep;506(1):195–201.
136. Strickler JH, Hanks BA, Khasraw M. Tumor Mutational Burden as a Predictor of Immunotherapy Response: Is More Always Better? *Clinical Cancer Research*. 2021 Mar 1;27(5):1236–41.
137. Piccinin S, Gasparotto D, Vukosavljevic T, Barzan L, Sulfaro S, Maestro R, et al. Microsatellite instability in squamous cell carcinomas of the head and neck related to field cancerization phenomena. *Br J Cancer*. 1998 Nov;78(9):1147–51.
138. Yalniz Z, Demokan S, Suoglu Y, Ulasan M, Dalay N. Assessment of microsatellite instability in head and neck cancer using consensus markers. *Mol Biol Rep*. 2010 Oct 25;37(7):3541–5.
139. Field J, Kiaris H, Howard P, Vaughan E, Spandidos D, Jones A. Microsatellite instability in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer*. 1995 May;71(5):1065–9.
140. Koy S, Plaschke J, Luksch H, Friedrich K, Kuhlisch E, Eckelt U, et al. Microsatellite instability and loss of heterozygosity in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2008 Aug 9;30(8):1105–13.

8. ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: Serkan ARSLAN

Doğum Yeri ve Tarihi:

Uyruğu: T.C.

Medeni Durumu:

E-posta Adresi:

Telefon:

Yabancı Dil Bilgisi:

II- Eğitimi

- 1) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği (2021-)
- 2) Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi 2013-2020
- 3) Altındağ Gazi Anadolu Lisesi 2009-2013

III-Mesleki Deneyim

1. Çankırı Devlet Hastanesi (2020) (Pratisyen Hekim)
2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (Uzmanlık Eğitimi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, 2021-)

VI- Katıldığı Program ve Etkinlikler

1. 44. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, Kasım 2023. Antalya
2. 21. Video Konferanslar, Mayıs 2024, Adana
3. E-Diseksiyon Atölyesi, Ekim 2025, Torlak, Ankara
4. 46. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, Kasım 2025, Bafra, KKTC

9. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E1-23-3373

3373-no’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği’nde yapılması planlanan “Baş Boyun Kanserlerinin Biyolojik Agresivitesinin Mikrosatellit İnstabilite Tayini İle Değerlendirilmesi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Hürrem Bodur
Etik Kurul Başkanı